PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2015-834

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 309/10	(2006.01)
C07D 207/16	(2006.01)
A61K 31/401	(2006.01)
A61K 31/351	(2006.01)

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.11.2015**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **07.06.2017**

(Věstník č. 23/2017)

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

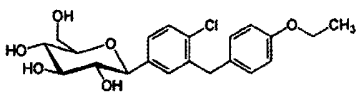
(72) Původce:
Iva Obadalová, Praha 6, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ
Lukáš Krejčík, Praha 9 - Vinoř, CZ
Jakub Heřt, Praha 6, CZ

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

Pevná forma dapagliflozinu

(57) Anotace:
Řešení se týká pevné formy dapagliflozinu vzorce I, konkrétně formy I-4 kokrystalu dapagliflozinu s L-prolinem, způsobu její přípravy a použití do lékové formy. Tato pevná forma může být s výhodou použita pro zvýšení chemické a polymorfní čistoty. Zároveň tato forma zvyšuje chemickou i polymorfní stabilitu a zabraňuje degradaci dapagliflozinu. Dalším řešením je farmaceutická kompozice obsahující formu I-4 kokrystalu dapagliflozinu s L-prolinem.



(I)

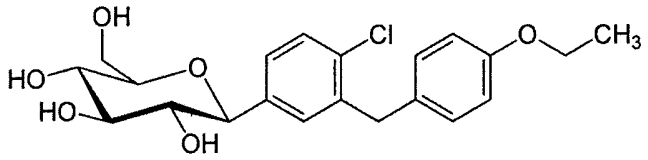
CZ 2015 - 834 A3

PV 2015-834
26.11.15

Pevná forma dapagliflozinu

Oblast techniky

Vynález se týká nové pevné formy dapagliflozinu vzorce **I**, způsobu její přípravy a použití do lékové formy. Tato pevná forma může být s výhodou použita pro zvýšení chemické a polymorfní čistoty. Zároveň tato forma zvyšuje chemickou i polymorfní stabilitu a zabraňuje degradaci dapagliflozinu.



(I)

Dapagliflozin je vysoce selektivní inhibitor transportéru SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2), který je zodpovědný za renální reabsorpci glukózy. Inhibice SGLT2 pomocí dapagliflozinu vede ke zvýšení exkrece glukózy ledvinami a k následnému snížení glykemie a zlepšení kompenzace diabetu. Dapagliflozin je v současné době v Evropě schválen pro podávání u diabetiků 2. typu v monoterapii (při intoleranci metforminu), případně v kombinaci s jinými antidiabetiky včetně inzulinu. Podávání dapagliflozinu vede nejen ke zlepšení kompenzace diabetu, ale také k mírnému poklesu tělesné hmotnosti a ke snížení krevního tlaku. Výhodou je zcela unikátní mechanismus účinku komplementární k působení jiných typů antidiabetické léčby a také fakt, že podávání dapagliflozinu nevede k vyvolání hypoglykemie.

Dosavadní stav techniky

Poprvé jsou látky obdobné dapagliflozinu zmíněny v patentové přihlášce WO2001027128, ve které není uvedeno nic bližšího k charakteru pevné formy produktu.

Patentová přihláška WO2002083066 popisuje přípravu kokrystalů obdobných látek jako dapagliflozin s aminokyselinami, konkrétně s L-prolinem 1: 2 a L-fenylalaninem 1 :1. Tyto typy kokrystalu v této publikaci nebyly aplikovány na dapagliflozin samotný.

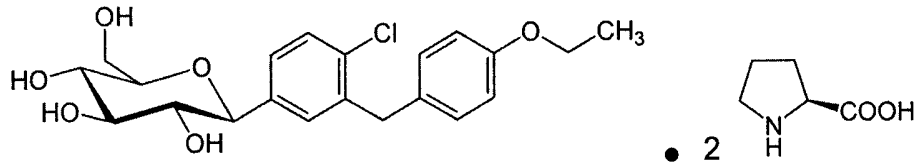
Amorfní formu dapagliflozinu popisují patentové přihlášky WO2003099836, WO2004063209 a WO2013064909.

V přihlášce WO2008002824 je popsán krystalický monohydrát *(S)*-propylenglykolového solvátu dapagliflozinu a v patentové přihlášce WO2013079501 pak krystalické hydráty dapagliflozinu

(hydrát a dihydrát). Patentová přihláška WO2008002824 zároveň opět zmiňuje kokrystaly s L-prolinem a L-fenylalaninem. U kokrystalů s L-fenylalaninem patentová přihlaáka zmiňuje pouze přípravu, pevná forma je charakterizována pouze poměrem farmaceuticky účinné látky (API) : L-fenylalaninu 1:1. U kokrystalů s L-prolinem patentová přihláška popisuje jak přípravu kokrystalů, tak charakterizuje pevné formy získaných produktů. Jsou zde popsány formy N-1 (molární poměr API : L-prolin = 1 : 2), N-1 (molární poměr API : L-prolin = 1 : 1) a forma H5-2 (molární poměr API : L-prolin = 1 : 2). Tyto tři formy jsou v patentové přihlášce popsány pomocí XRPD.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je nová pevná forma kokrystalu dapagliflozinu a L-prolinu v molárním poměru API : L-prolinu = 1 : 2 vzorce **II**.



(II)

Tato forma je chemicky stabilní a ani při zátěžových podmínkách nevykazovala chemickou degradaci a nárůst nečistot. Její rozpustnost ve vodě je velmi dobrá, je tudíž vhodná pro použití do lékové formy. Tato nová pevná forma také vyniká dobrou krystalinitou a je tudíž vhodná k čištění produktu.

Podrobný popis vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je nová pevná forma kokrystalu dapagliflozinu a L-prolinu (I-4), která je stabilní a vyniká dobrou krystalinitou.

Forma I-4 vykazuje výrazně krystalickou povahu. RTG práškový záznam této soli je uveden na obrázku 1. Charakteristické difrakce s použitím záření CuKα jsou 4,3; 14,3; 18,2 a

23,2 ± 0,2° 2-theta. Forma I-4 dále vykazuje tyto charakteristické reflexe 6,2; 13,2; 16,0; 18,9 a 24,5 ± 0,2° 2-theta. Difrakční píky s relativní intenzitou vyšší než 15% jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Difrakční píky formy I-4

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å] [Å] = 0,1 nm	Rel. intenzita [%]
4,32	20,419	100,0
6,21	14,224	31,9
8,49	10,407	11,5
13,19	6,708	17,6
14,29	6,195	31,2
16,04	5,522	19,0
16,79	5,277	10,7
17,17	5,162	6,1
18,23	4,862	34,4
18,87	4,698	20,5
19,81	4,477	17,9
20,06	4,422	15,4
20,46	4,337	15,8
22,36	3,973	6,2
23,24	3,824	14,6
23,64	3,761	5,8
24,53	3,626	11,7
25,65	3,470	5,1
26,59	3,350	3,5
27,39	3,253	2,4
27,76	3,211	2,9
29,12	3,064	1,9
29,86	2,990	1,9
30,24	2,953	2,4
32,19	2,778	3,6

DSC analýzou byla zjištěna teplota tání formy I-4 103 °C. Podle termogravimetrické analýzy (TGA) obsahuje forma I-4 1,34 % vody.

Forma I-4 kokrystalu dapagliflozinu a L-prolinu vykazuje molární poměr dapagliflozin : L-prolin = 1 : 2, který byl potvrzen NMR analýzou.

Dapagliflozin tvoří formu I-4 kokrystalu s prolinem v molárním poměru dapagliflozin k prolinu 1 : 2. Ideální je tedy nasazovat do reakce látky přibližně v tomto poměru. Rozmezí se může pohybovat v molárním poměru dapagliflozin k prolinu 0.5 : 2 až 1.5 : 2, s výhodou 0.9 : 2 až 1.1 : 2.

Příprava formy I-4 zahrnuje následující kroky:

a/ smíchání dapagliflozinu a L-prolinu ve formě roztoků;

b/ odstranění rozpouštědel ze směsi z kroku a/.

Rozpouštění dapagliflozinu může probíhat v rozmezí od 20 °C po teplotu varu rozpouštědla. Pro rozpouštění dapagliflozinu jsou vhodná běžná organická rozpouštědla jako např. alkoholy, s výhodou methanol, ethanol, 2-propanol nebo 1-propanol. Rozpouštění L-prolinu může probíhat ve směsi vody a organického rozpouštědla, např. vody a alkoholu, při teplotě od 20 °C po teplotu varu rozpouštědla. Oba dva roztoky jsou za zvýšené teploty smíchány, ideálně při 50 °C až 90 °C. Následně je směs míchána 10-60 minut za této teploty a poté pomalu chlazena na teplotu 0 °C až 30 °C, s výhodou na rozmezí 20 °C až 25 °C a nechána krystalovat. Během chlazení lze krystalizaci iniciovat očkováním. Výtěžek kokrystalu lze s výhodou zvýšit přidáním antisolventu, např. *terc.*butylmethyletheru. Kokrystal může být izolován buď přímo filtrací, nebo může následovat zahuštění směsi, případně odpaření rozpouštědel.
Pro vznik krystalické formy I-4 je důležitá rychlost přidávání dapagliflozinového roztoku. Přidávání musí být prováděno tak, aby byla v míchané nádobě po celou dobu přidávání koncentrace obou reaktantů v každém okamžiku konstantní. Jinými slovy, mezi jednotlivými místy v míchané nádobě nesmí docházet ke koncentračnímu rozdílu. V praxi, jedná li se například o množství okolo 500 ml, přidává se roztok dapagliflozinu koncentrace 50 až 100 g/l rychlostí 20 až 80 ml/minutu.

V případě provedení reakce ve vodném isopropanolu dochází k vylučování formy I-4 již během přidávání roztoku dapagliflozinu do roztoku prolinu. Ze začátku přidávání je reakční směs ve formě čirého roztoku. Ke konci přidávání se však začíná reakční směs kalit a začíná vypadávat produkt ve formě bílé sraženiny. Výhodou tohoto postupu není nutnost reakční směs očkovat.

Forma I-4 dapagliflozinu a prolinu vzniká zpravidla v minimálně 80 % výtěžku, s výhodou v 90 % výtěžku, přičemž chemická čistota, měřena HPLC, není nižší než chemická čistota vstupního dapagliflozinu. Zpravidla se naopak stává, že chemická čistota formy I-4 je výrazně

vyšší než čistota vstupního dapagliflozinu. Formu I-4 dapagliflozinu s prolinem lze tudíž s výhodou použít k čištění surového dapagliflozinu.

Formu I-4 lze s výhodou používat pro zvýšení chemické čistoty dapagliflozinu. Tato forma dobře krystaluje a zbavuje dapagliflozin nečistot. Při vzniku formy I-4 z amorfní formy dapagliflozinu se zvýšila chemická čistoty z 99,00 % (výchozí amorfní forma) na 99,92 % (konečná forma I-4). Také při samotné rekrystalizaci formy I-4 dochází ke zvyšování chemické čistoty z původních 99,51 % na konečných 99,98 % (HPLC).

V porovnání s amorfní formou je forma I-4 chemicky daleko více stabilní. Při zátěžových podmínkách (70 °C, 75 % relativní vlhkost, 3 dny) se chemická čistota (HPLC) amorfní formy změnila z původních 99,83 % na konečných 97,41 %. Při zatížení formy I-4 stejnými podmínkami se chemická čistota nezměnila a zachovala si vstupní hodnotu 99,89% (HPLC).

Připravená forma I-4 kokrystalu dapagliflozinu s L-prolinem podle tohoto vynálezu může být použita při přípravě farmaceutických kompozic, zejména pevných lékových forem, např. tablet. Takovéto farmaceutické směsi mohou obsahovat alespoň jeden excipient ze skupiny plniv (např. laktóza), pojiv (např. mikrokrystalická celulóza), desintegrantů (např. sodná sůl kroskarmelózy), lubrikantů (např. magnezium stearát), surfaktantů, atd. Tyto tablety mohou být potaženy běžnými povlaky např. polyvinylakohol nebo polyethylenglykol.

Byly připraveny také dvě formy kokrystalu dapagliflozinu s L-fenylalaninem. Obě formy, formy I-5 v poměru 1 : 2 a I-6 v poměru 1 : 8, vykazují výrazně krystalickou povahu.
Kokrystal dapagliflozinu s L-fenylalaninem má několik výhod oproti amorfní formě, formě SC-3 (solvátu s (S)-1,2-propandiolem- nejvýhodnější forma dle WO2008002824) i kokrystalu s L-prolinem. Předně nevyniká tak vysokou hygroskopicitou jako ostatní zmíněné formy. Amorfní forma je velmi hygroskopická, maximální sorpce vody je 12% a vykazuje roztékavost. Forma SC-3 je stabilní do 50 % relativní vlhkosti, kdy obsahuje pod 1 % vody. Při podmínkách nad 50 % relativní vlhkosti se její maximální sorpce vody pohybuje u 29 %. Kokrystal s L-prolinem je stabilní do 60 % relativní vlhkosti, přičemž nad touto hranicí absorbuje 41 % vody. Kokrystal dapagliflozinu s L-prolinem při běžných podmínkách do 60 % relativní vlhkosti obsahuje pod 0,5 % vody. Absorpce vody u kokrystalu dapagliflozinu s L-fenylalaninem má konstantní průběh. Při běžné vlhkosti 50 - 60 % obsahuje tento kokrystal 1,5 % vody a jeho maximální sorpce vody je pouze 2,2 %.

Kokrystal dapagliflozinu s L-fenylalaninem vykazuje vysokou fyzikální i chemickou stabilitu. Při zátěžových testech (80 °C / 75 % rel.vlhkost / 3 dny) se jeho pevná forma (XRPD) ani chemická čistota (HPLC) nemění.

RTG práškový záznam formy I-5 kokrystalu dapagliflozinu s L-fenylalaninem je uveden na obrázku 2. Charakteristické difrakce formy I-5 s použitím záření CuKα jsou 3,9; 6,2; 11,8; 17,2; 20,7 ± 0,2° 2-theta. Forma I-5 dále vykazuje tyto charakteristické reflexe 5,7; 15,1; 19,7 a 21,3 ± 0,2° 2-theta. Difrakční píky formy I-5 s relativní intenzitou vyšší než 15% jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Difrakční píky formy I-5

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å] [Å] = 0,1 nm	Rel. intenzita [%]
3,92	22,520	100,0
5,68	15,543	13,4
6,18	14,286	21,8
8,67	10,191	3,4
11,80	7,491	6,1
14,56	6,079	2,7
15,14	5,847	6,5
16,38	5,406	4,0
16,72	5,300	2,4
17,24	5,139	33,0
18,07	4,904	7,5
19,26	4,605	5,1
19,71	4,500	14,8
20,07	4,420	6,8
20,68	4,293	18,8
21,34	4,161	14,8
22,82	3,895	4,5
23,18	3,834	6,0
23,49	3,784	4,1
23,71	3,749	4,4
24,18	3,678	4,3
25,28	3,520	3,8
25,58	3,479	2,5
27,11	3,286	5,4
27,75	3,212	4,4
29,31	3,045	2,1
31,05	2,878	4,0

DSC analýzou byla zjištěna teplota tání formy I-5 kokrystalu dapagliflozinu s L-fenylalaninem 132 °C. Podle termogravimetrické analýzy (TGA) obsahuje forma I-5 kokrystalu dapagliflozinu s L-fenylalaninem 2,5 % vody.

RTG práškový záznam formy I-6 kokrystalu dapagliflozinu s L-fenylalaninem je uveden na obrázku 3. Charakteristické difrakce formy I-6 s použitím záření CuKα jsou 6,5; 14,8 a 21,4 ± 0,2° 2-theta. Forma I-6 dále vykazuje tyto charakteristické reflexe 8,9; 10,6; 17,2 a 26,2 ± 0,2° 2-theta. Difrakční píky formy I-6 s relativní intenzitou vyšší než 15% jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Difrakční píky formy I-6

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å] [Å] = 0,1 nm	Rel. intenzita [%]
6,48	13,62	79,9
8,94	9,88	20,6
10,64	8,30	19,6
14,78	5,99	100,0
16,05	5,52	14,1
17,18	5,16	19,3
17,56	5,05	13,3
17,95	4,94	11,1
19,54	4,54	10,3
19,74	4,49	7,4
21,38	4,15	63,5
23,77	3,74	12,1
24,30	3,66	13,3
25,57	3,48	9,9
26,18	3,40	27,4
27,61	3,23	13,0
32,92	2,72	11,4

Molární poměry byly stanoveny na základě NMR měření.

Pojmem „laboratorní teplota“ se pro účely následujícího, i předchozího textu rozumí rozmezí teplot od 22 °C do 26 °C.

Přehled obrázků

Obr. 1: XRPD záznam formy I-4

Obr. 2: XRPD záznam formy I-5

Obr. 3: XRPD záznam formy I-6

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují zlepšení postupu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení

Dapagliflozin byl připraven podle postupu zveřejněného v patentové přihlášce WO2003099836. Chemická čistota takto připraveného dapagliflozinu byla 99,0 % (HPLC). ^{1}H a ^{13}C NMR spektra potvrdily strukturu dapagliflozinu. XRPD i DSC záznam potvrdily amorfní formu.

Příklad 1

Příprava formy I-4

L-prolin (269 mg, 2,34 mmol) byl za zvýšené teploty (80 °C až 85 °C) rozpuštěn v 0,24 ml vody. K čirému roztoku byl za rychlého míchání zvolna přidán roztok dapagliflozinu (500 mg, 1,23 mmol) ve 2,34 ml 2-propanolu. Vzniklý roztok byl pomalu chlazen (10 °C za hodinu) na laboratorní teplotu. Při laboratorní teplotě necháno míchat přes noc. Krystaly odsáty, promyty 2-propanolem a sušeny ve vakuové sušárně při 40 °C přes noc. Byly získány krystaly formy I-4 o chemické čistotě 99,94 % (HPLC).

Příklad 2

Příprava formy I-4

L-prolin (2,69 g, 23,4 mmol) byl za zvýšené teploty (80 °C až 85 °C) rozpuštěn v 2,4 ml vody. K čirému roztoku byl za rychlého míchání zvolna přidán roztok dapagliflozinu (5 g, 12,2 mmol) ve 23,5 ml 2-propanolu. Vzniklý roztok byl pomalu chlazen (20 °C za hodinu) na laboratorní teplotu. Při teplotě 45 až 50 °C byl roztok naočkován formou I-4 připravenou podle příkladu 1. Při laboratorní teplotě necháno míchat přes noc. Krystaly odsáty, promyty 2-propanolem a sušeny ve vakuové sušárně při 40 °C přes noc. Bylo získáno 6,0 g krystalů formy I-4 o chemické čistotě 99,89 % (HPLC).

Příklad 3

Příprava formy I-4

L-prolin (538 mg, 4,67 mmol) byl rozpuštěn ve směsi 3 ml ethanolu a 0,4 ml vody. K čirému roztoku byl za rychlého míchání zvolna přidán roztok dapagliflozinu (1 g, 2,45 mmol) ve 3 ml ethanolu. Vzniklý roztok míchán 10 minut při 80 °C, následně byl pomalu chlazen (20 °C za hodinu) na teplotu 30 °C. Při teplotě 45 až 50 °C byl roztok naočkován formou I-4 připravenou podle příkladu 1. Při 30 °C byla směs míchána 2 hodiny a následně do ní bylo během 15 minut za rychlého míchání přikapáno 15 ml *terc.*butylmethyletheru. Poté byla směs vychlazena v ledové lázni a v ní míchána 2 hodiny. Vzniklé krystaly byly zfiltrovány, promyty *terc.*butylmethyletherem a sušeny ve vakuové sušárně při 40 °C přes noc. Bylo získáno 1,4 g krystalů formy I-4 o chemické čistotě 99,87 % (HPLC).

Příklad 4

Příprava formy I-4

L-prolin (11 g, 0,096 mol) byl při 80 °C rozpuštěn ve směsi 10 ml vody a 50 ml 2-propanolu. K čirému roztoku byl za rychlého míchání během 5 minut přikapán roztok dapagliflozinu (20 g, 0,049 mol) ve 250 ml 2-propanolu. Ke konci přikapávání se reakční směs zakalila a začal vypadávat pevný produkt. Po přikapání roztoku dapagliflozinu byla reakční směs míchána 30 minut při 80 °C, následně byla pomalu chlazena (20 °C za hodinu) na laboratorní teplotu. Při laboratorní teplotě byla nechána směs krystalovat 2 hodiny. Vzniklé krystaly byly zfiltrovány, promyty 2-propanolem a sušeny ve vakuové sušárně při 40 °C přes noc. Bylo získáno 27 g krystalů formy I-4 o chemické čistotě 99,91 % (HPLC).

Příklad 5

Příprava formy I-5

L-fenylalanin (4,04 g, 24,46 mmol) rozpuštěn při 80 °C ve 100 ml vody. Za rychlého míchání byl k tomuto roztoku přikapán roztok dapagliflozinu (5 g, 12,23 mmol) ve 20 ml ethanolu. Vzniklá reakční směs byla míchána ještě 20 minut při teplotě 85 - 90 °C a poté chlazena (20 °C za hodinu) na laboratorní teplotu. Přes víkend necháno krystalovat v lednici. Pevný podíl byl odsát, promyt ethanolem a sušen ve vakuové sušárně při 40 °C přes noc. Bylo získáno 8,2 g formy I-5 kokrystalu dapagliflozinu s L-fenylalaninem v molárním poměru 1 : 2.

Příklad 6

Příprava formy I-6

L-fenylalanin (202 mg, 1,22 mmol) byl při 80 °C rozpuštěn ve 4 ml vody. K tomuto roztoku byl přidán roztok dapagliflozinu (500 mg, 1,22 mmol) ve 2 ml ethanolu. Mícháno ještě 10 minut při 80 °C, poté necháno vychladnout (10 °C za hodinu) na laboratorní teplotu a následně vychlazeno v ledové lázni po dobu 1 hodiny. Pevný podíl byl zfiltrován a sušen ve vakuové sušárně při 40 °C přes noc. Bylo získáno 80 mg formy I-6 kokrystalu dapagliflozinu s L-fenylalaninem v molárním poměru 1 : 8.

Příklad 7

Farmaceutická kompozice produktu - jádra

Substance	Množství – jádro /mg/
kokrystal dapagliflozin - L-prolin	15,6
Laktóza bezvodá	60,0
Mikrokrystalická celulóza	160,0
Kollidon CL	10,0
Stearan hořečnatý	2,5
SiO_2	2,5

Do homogenizátoru byly předloženy suroviny: kokrystal dapagliflozin - L-prolin, bezvodá laktóza, mikrokrystalická celulóza, Kollidon CL a voda. Směs byla homogenizována 15 min při 20 otáčkách za minutu. Nakonec byl přidán stearan hořečnatý a SiO_2 a směs byla homogenizována další 3 min při 20 otáčkách za minutu. Výše popsaným způsobem vzniklá tabletovina byla stlačena na rotační tabletovačce a použita pro výrobu jader o přibližné hmotnosti 250 mg. Vzniklá jádra mohou být případně potažena (směs hypromelóza, PEG, talek, oxid titaničitý, oxid železa).

Seznam analytických metod

Měřící parametry XRPD: Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité záření CuKα (λ = 1,542 Å), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 - 40° 2θ, velikost kroku: 0,01° 2θ, 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 ¼°. Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrbiny, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 5,0 mm.

Záznamy diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byly naměřeny na přístroji DSC Pyris 1 od firmy Perkin Elmer. Navážka vzorku do standardního Al kelímku (40 μL) byla mezi 2-3 mg a rychlost ohřevu 10 °C / min. Teplotní program, který byl použit je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 20 °C a poté z ohřevu do 260 °C rychlostí ohřevu 10 °C/min. Jako nosný plyn byl použit 4.0 N_2 o průtoku 20 ml/min.

Záznamy termogravimetrické analýzy (TGA) byly naměřeny na přístroji TGA 6 od firmy Perkin Elmer. Navážka vzorku do korundového kelímku byla 19-21 mg a rychlost ohřevu 10 °C / min. Teplotní program, který byl použit je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 20 °C a poté z ohřevu do 300 °C rychlostí ohřevu 10 °C / min. Jako nosný plyn byl použit 4.0 N_2 o průtoku 20 ml / min.

Chemická čistota byla měřena kapalinovou chromatografií (HPLC):

Přístroj: Waters Acquity UPLC, PDA detekce

Příprava vzorku: 12,0 mg zkoušeného vzorku se rozpustí ve 20,0 ml 20 % acetonitrilu

Kolona: - rozměr: l = 0,10 m, ∅ = 2,1 mm

- *stacionární fáze:* Kinetex C18 (Phenomenex), 1,7 μm částice
- *teplota kolony:* 15 °C.

Mobilní fáze: *A*: 10mM Ammonium dihydrogen fosfate, pH 2,5

B: Acetonitril

Gradientová eluce:

Čas (min)	Průtok (ml / min)	% A	% B
0	0,30	90	10
15	0,30	50	50
18	0,30	20	80
20	0,30	20	80
21	0,30	90	10
23	0,30	90	10

26.11.15

Detekce: spekrofotometr 225 nm

Nástřik: 1,0 µl

Teplota vzorku: 20 °C

Koncentrace vzorku: 0,6 mg / ml

PV 2015-834
26.11.15

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Forma I-4 kokrystalu dapagliflozinu s L-prolinem vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím CuKα záření 4,3; 14,3; 18,2 a 23,2 ± 0,2° 2-theta.

2. Forma I-4 kokrystalu dapagliflozinu s L-prolinem podle nároku 1, vykazující další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím CuKα záření 6,2; 13,2; 16,0; 18,9 a 24,5 ± 0,2° 2-theta.

3. Forma I-4 kokrystalu dapagliflozinu s L-prolinem podle nároku 1 a 2, přičemž její teplota tání je 101,5 až 104,5 °C.

4. Způsob přípravy formy I-4 definované v nárocích 1 až 3, vyznačující se tím, že zahrnuje následující kroky:
   a) smíchání dapagliflozinu a L-prolinu ve formě roztoků;
   b) odstranění rozpouštědel ze směsi z kroku a).

5. Způsob přípravy podle nároku 4 vyznačující se tím, že rozpouštědla v kroku a) jsou běžná organická rozpouštědla a/nebo voda, s výhodou směsi alkoholů a vody.

6. Způsob podle nároku 4 nebo 5 vyznačující se tím, že se do vodného nebo vodně alkoholického roztoku L-prolinu postupně přidává alkoholický roztok dapagliflozinu.

7. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že rozpouštědlem je zvolen alkohol C1 až C4.

8. Způsob podle nároků 6 nebo 7 vyznačující se tím, že alkoholický roztok dapagliflozinu se přidává takovou rychlostí, aby byly koncentrace L prolinu i dapagliflozinu v celém objemu stejné po celou dobu přidávání.

9. Způsob přípravy podle nároku 4 až 8 vyznačující se tím, že k odstranění rozpouštědla ze směsi v kroku b) se přednostně použije filtrace, sprejové sušení nebo může následovat zahuštění směsi, případně odpaření rozpouštědel.

10. Způsob přípravy dapagliflozinu vyznačující se tím, že zahrnuje přípravu formy I-4 kokrystalu dapagliflozinu s L-prolinem podle nároků 4až 8 a její rekrystalizaci.

11. Použití formy I-4 kokrystalu dapagliflozinu s L-prolinem definované v nárocích 1 až 3 pro přípravu dapagliflozinu o chemické čistotě vyšší než 99,00 % dle HPLC.

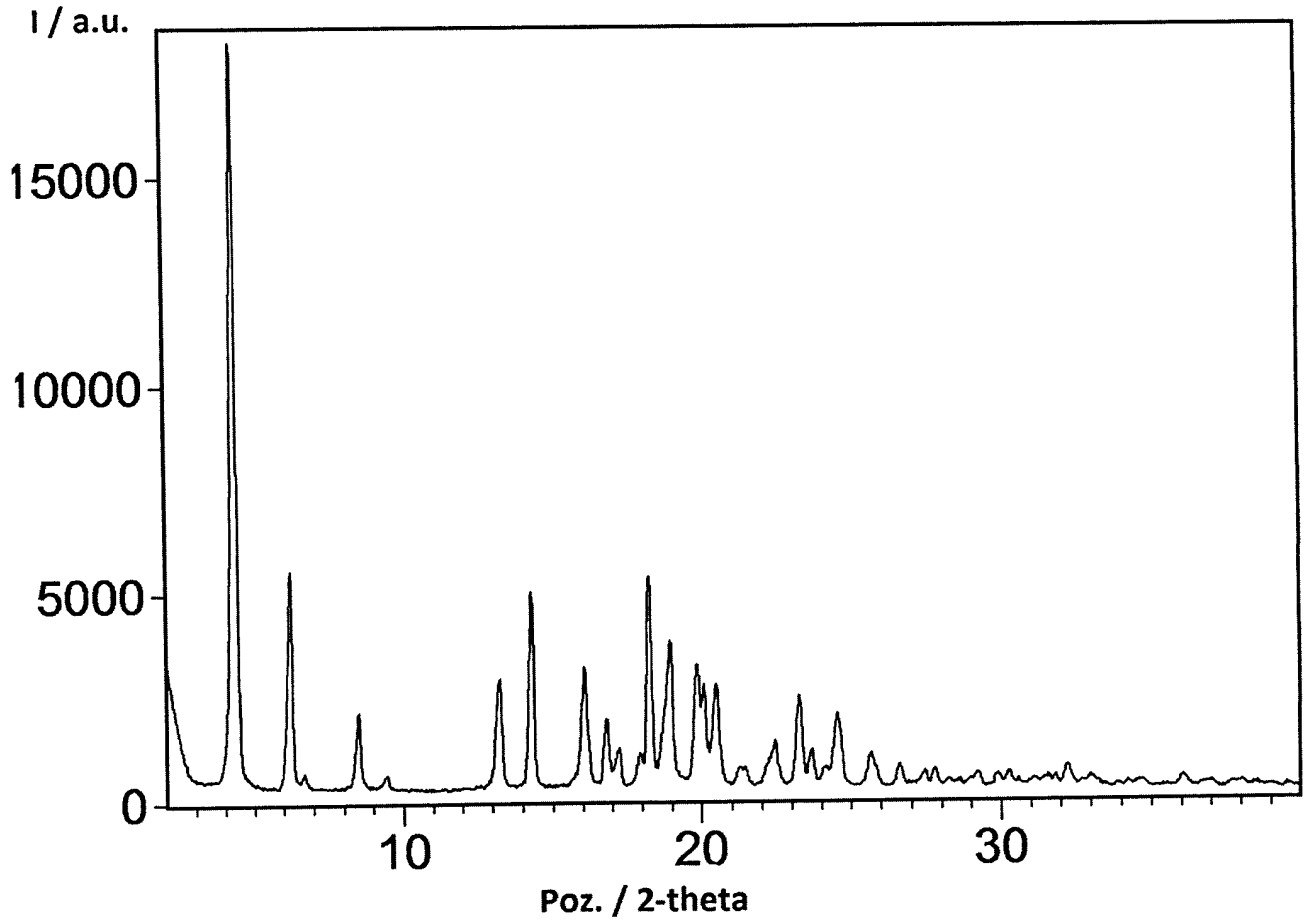
12. Farmaceutická kompozice vyznačující se tím, že obsahuje formu I-4 kokrystalu dapagliflozinu s L-prolinem definovanou v nárocích 1 až 3 a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný excipient vybraný z řady laktóza, mikrokrystalická celulóza, kroskarmelóza sodná, stearan hořečnatý.

13. Způsob přípravy farmaceutické kompozice definované v nároku 12 vyznačující se tím, že zahrnuje postup vlhké granulace.

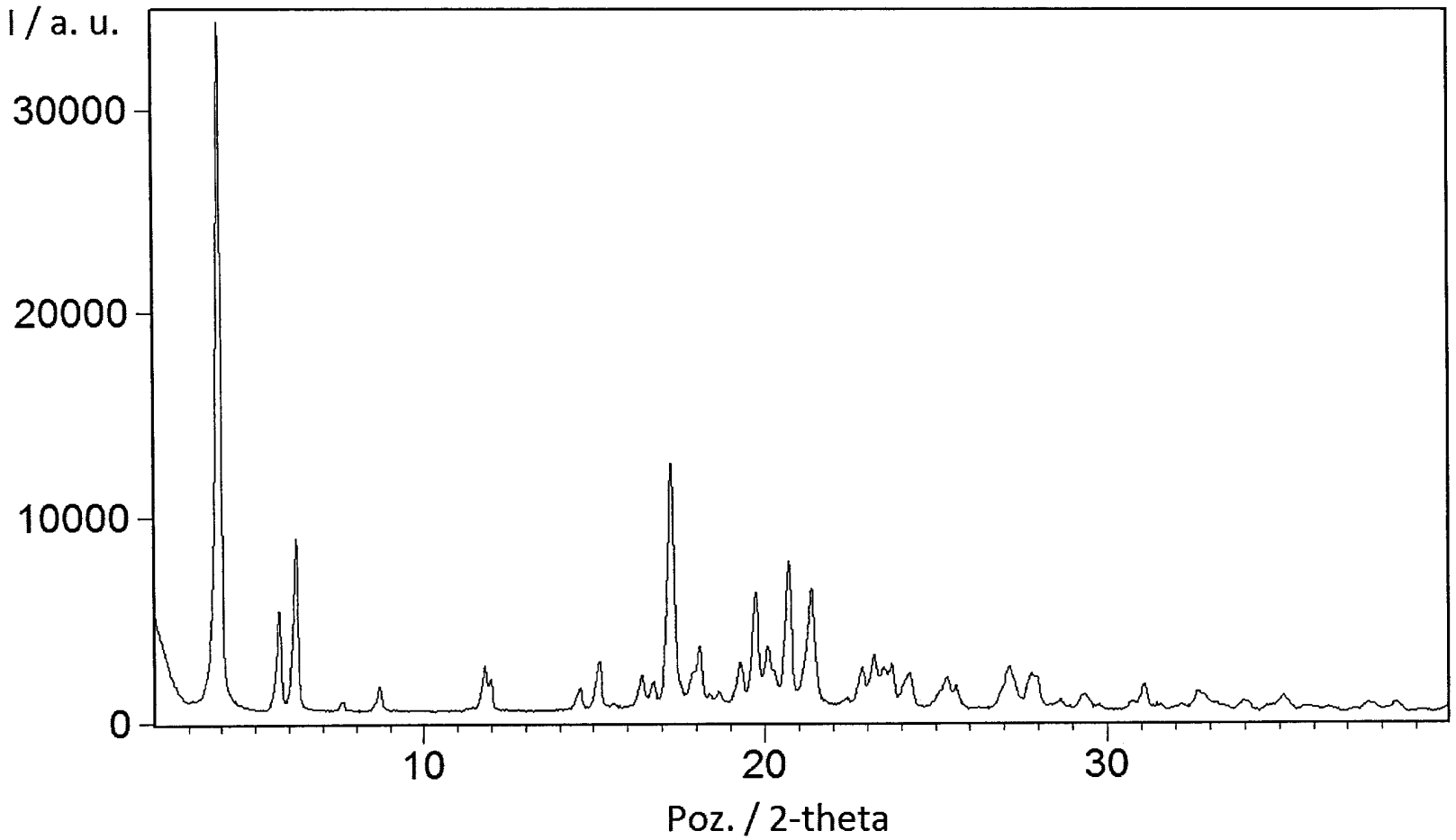
14. Způsob přípravy farmaceutické kompozice podle nároku 13, vyznačující se tím, že kompozice je s výhodou ve formě tablet.

Obrázky

Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3

