

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2015-537

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/5365 (2006.01)

C07D 498/14 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04.08.2015**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.02.2017**
(Věstník č. 7/2017)

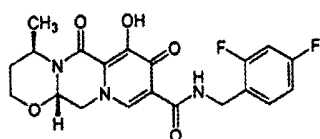
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

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

(57) Anotace:
Řešení se týká nových pevných forem amorfního dolutegraviru vzorce I, jejich způsobů přípravy a použití do lékové formy. Tyto pevné formy můžou být s výhodou použity pro zvýšení chemické i polymorfní stability amorfního dolutegraviru. Dolutegravir je indikován v kombinaci s dalšími antiretrovirovými k léčbě dospělých a dospívajících pacientů ve věku nad 12 let nakažených virem lidské imunodeficiency (HIV). Dolutegravir inhibuje HIV integrázu vazbou na aktivní místo integrázy a blokováním transferových postupů integrace retrovirové deoxyribonukleové kyseliny (DNA), což je důležité pro replikační cyklus HIV.



(I)

b52

7

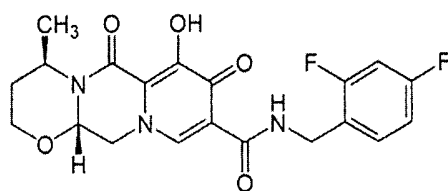
04.08.15

PVZ-532

Pevné formy amorfního dolutegraviru

Oblast techniky

Vynález se týká nových pevných forem amorfního dolutegraviru vzorce I, jejich způsobů přípravy a použití do lékové formy. Tyto pevné formy můžou být s výhodou použity pro zvýšení chemické i polymorfní stability amorfního dolutegraviru.



(I)

Dolutegravir je indikován v kombinaci s dalšími antiretroviroty k léčbě dospělých a dospívajících pacientů ve věku nad 12 let nakažených virem lidské imunodeficiency (HIV). Dolutegravir inhibuje HIV integrázu vazbou na aktivní místo integrázy a blokováním transferových postupů integrace retrovirové deoxyribonukleové kyseliny (DNA), což je důležité pro replikační cyklus HIV.

Dosavadní stav techniky

Poprvé je dolutegravir zmíněn v patentové přihlášce WO2006116764, ve které není uvedeno nic bližšího k charakteru pevné formy produktu. V patentové přihlášce WO2010068253 jsou již popsány krystalické sodné soli dolutegraviru, bezvodá sůl a monohydrát. Tyto soli jsou zde charakterizovány pomocí XRPD a IČ. Bezvodá sodná sůl v krystalické podobě se vyskytuje i v originálním léčivém přípravku Tivicay. Poslední známá pevná forma, tj. amorfni sodná sůl dolutegraviru, je popsána v patentové přihlášce WO2013038407 pomocí metod XRPD, DSC, TGA, IČ a Ramanovy spektroskopie. Příprava jiných solí nebyla dosud publikována.

Podstata vynálezu

Amorfni forma dolutegraviru je lehce získatelná různými způsoby přípravy. Teplota skelného přechodu amorfniho dolutegraviru není relativně nízká, nicméně stabilizace formou tuhého

1

roztoku či disperze přispívá k její stabilizaci, chemické i polymorfní. Při vyšších teplotách a zvýšené relativní vlhkosti jsou pak zejména tuhé roztoky dolutegraviru stabilnější a nemůže docházet k rekrystalizaci a chemické degradaci dolutegraviru. Pro stabilizaci amorfní formy dolutegraviru lze použít tuhé roztoky a disperze s chemickými látkami, které mohou zajistit vyšší hodnotu skelného přechodu a tím i větší chemickou i polymorfní stabilitu. Mezi takto využitelné chemické látky můžeme zařadit polymery, kopolymery, sacharidy, oligosacharidy, polysacharidy, tuky, vosky a močovinu, s výhodou pak zejména polymery. Připravený tuhý roztok nebo tuhá disperze je pak polymorfně i chemicky stabilnější při zvýšených teplotách i zvýšené relativní vlhkosti.

Podstatou vynálezu je směs ve formě taveniny obsahující dolutegravir a alespoň jeden farmaceuticky akceptovatelný excipient. Volba excipientu pro tuto směs je řízena požadavkem na stabilitu konečného produktu. Výhodný excipient je takový, kde konečná směs dosahuje teploty skelného přechodu větší než 40 °C, ještě lépe větší než 70 °C. Výhodné excipienty pro dolutegravir jsou hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, hypromelóza acetát sukcinát, homopolymer 1-ethenyl-2-pyrrolidinonu (např. povidon PVP K30), kopolymery polyvinyl-kaprolaktámu polyvinyl acetát-polyethylenglykolu (např. Soluplus™), poly(methakrylová kyselina, methyl methakrylát) 1:2 (např. eudragit S100, eudragit L100), α -hydro- ω -hydroxypoly(oxy-1,2-ethandiyl) (např. PEG 6000), ethyl ester kyseliny octové s 1-ethenyl-2-pyrrolidinonem (např. kopovidon VA64), D-(+)-glukóza, D-(+)-sacharóza nebo močovina, zejména pak hypromelóza acetát sukcinát, eudragit S100, eudragit L100 a povidon PVP K30.

Přehled obrázků

Obr. 1: DSC záznam tuhého roztoku dolutegravir - HPMC AS

Obr. 2: DSC záznam tuhého roztoku dolutegravir - PVP K30

Obr. 3: DSC záznam tuhého roztoku dolutegravir - Eudragit S100

Obr. 4: XRPD záznam tuhého roztoku dolutegravir - HPMC AS

Obr. 5: XRPD záznam tuhého roztoku dolutegravir - PVP K30

Obr. 6: XRPD záznam tuhého roztoku dolutegravir - Eudragit S100

Podrobný popis vynálezu

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

Tuhá směs, 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 směsi lze s výhodou použít látky typu polymery, kopolymery, sacharidy, oligosacharidy, polysacharidy, tuky, vosky nebo močovinu.

Pojem „tuhá disperze“ představuje tuhou kompozici farmaceuticky aktivní látky (API), která je dispergovaná v matrici, přičemž tato matrice vykazuje krystalický charakter.

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

V případě, že jsou obě amorfní složky (API i matrice) smíchány na molekulární úrovni a výsledná tuhá směs vykazuje na diferenční skenovací kalorimetrii pouze jednu teplotu skelného přechodu (T_g), jedná se o speciální tuhou směs označovanou jako "tuhý roztok".

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

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.

Vzhledem k tomu, že i 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. Z tohoto důvodu je výhodné amorfnní formu API stabilizovat zvýšením teploty skelného přechodu (T_g) pro zabránění rekrystalizace a chemické degradace. Přípravou tuhé směsi jsme schopni tuto teplotu skelného přechodu zvýšit a připravit tak API ve formě, která je pak polymorfně i chemicky stabilnější při zvýšených teplotách a zvýšené relativní vlhkosti. I v případech, kdy nedojde ke zvýšení teploty skelného přechodu, však může existence tuhého roztoku, příp. tuhé disperze, významnou měrou přispívat ke stabilizaci API.

Amorfní dolutegravir má teplotu skelného přechodu 91 °C a ve své nestabilizované podobě při zvýšené teplotě a vlhkosti může docházet k jeho degradaci během skladování. Z tohoto důvodu je výhodné amorfnní formu dolutegraviru stabilizovat ve formě tuhého roztoku nebo tuhé disperze pro zabránění chemické degradace a rekrystalizace. Připravená tuhá směs je pak polymorfně i chemicky stabilnější i při zvýšených teplotách a zvýšené relativní vlhkosti.

Možností jak stabilizovat amorfnní dolutegravir je vytvoření tuhých kompozicí 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 jsou polyvinylpyrrolidon (povidone), kopovidon, polyvinylalkohol, hydroxypropylmethylcelulóza (hypromelóza), hydroxypropylcelulóza, polyethylenglykol, kopolymery polyvinylkaprolaktámu polyvinyl acetát-polyethylenglykolu (Soluplus™), a podobně. Typické ve vodě nerozpustné polymery pro stabilizaci dolutegraviru 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 amorfnních forem dolutegraviru existuje řada postupů. Jedním z postupů přípravy stabilizovaných amorfnních forem dolutegraviru 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, isopropylalkohol, 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, vymražováním rozpouštědla, atd.

Dalšími možnostmi přípravy stabilizovaných amorfni látek jsou postupy bez použití rozpouštědla. V těchto procesech je aktivní farmaceutická látka (dolutegravir) 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 – 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 směsi obsahující amorfni dolutegravir s polymery, kopolymery, sacharidy, oligosacharidy, polysacharidy, tuky, vosky a močovinou, s výhodou pak zejména s polymery. Pro přípravu polymerem stabilizovaných amorfni pevných forem dolutegraviru 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 kopolymery polyvinyl-kaprolaktámu polyvinyl acetát-polyethylenglykolu (Soluplus™), zejména pak hypromelóza acetát sukcinát, eudragit S100, eudragit L100 a povidon PVP K30.

Nejpoužívanější 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), Eudragit L100, 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 amorfni pevných forem dolutegraviru (API) bylo použito postupu odstranění rozpouštědla pomocí rotační vakuové odparky nebo lyofilizace (vymražení rozpouštědel). Ze všech připravených směsí jsou v **tabulce 1** uvedeny tři nejlepší tuhé roztoky spolu s výsledky DSC a RTG práškových analýz.

Tabulka 1:

Polymer	Hmotn. poměr	DSC	RTG
HPMC AS	1 : 1	Tg 88,8 °C	amorfní API
Eudragit S100	1 : 1	Tg 122,3 °C	amorfní API
PVP K30	1 : 1	Tg 96,1 °C	amorfní API

Měření diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) umožňuje rozlišit tuhý disperzi a tuhý roztok. V případě tuhého roztoku amorfní pevná látka vykazuje v záznamu pouze jednu hodnotu skelného přechodu (Tg). Připravené amorfní pevné látky v hmotnostním poměru 1 : 1 (API : polymer) tvořily stabilní tuhé roztoky, jejichž stabilita roste se zvyšující se hodnotou Tg (Hancock and Zografi, 1997).

Podle výsledků DSC analýz, tvoří dolutegravir nejstabilnější tuhé roztoky s HPMC AS (**obr. 1**), PVP K30 (**obr. 2**) a Eudragitem S100 (**obr. 3**). Porovnáním hodnot Tg z měření DSC bylo zjištěno, že nejstabilnější tuhý roztok tvoří dolutegravir s Eudragitem S100 (Tg 122,3 °C).

Také výsledky RTG práškové analýzy dokázaly přítomnost pouze amorfní formy dolutegraviru v tuhých roztocích s polymery HPMC AS (**obr. 4**), PVP K30 (**obr. 5**) a Eudragitem S100 (**obr. 6**).

Zátěžovými testy byla sledována a porovnána stabilita těchto tří tuhých roztoků obsahujících amorfní dolutegravir.

Amorfní dolutegravir stabilizovaný v podobě tuhého roztoku HPMC AS vykazuje při zatěžovacích podmínkách chemickou stabilitu a nedochází k degradaci API. K částečnému prokrystalování API dochází až při extrémní zátěži na 80 °C při 75 % relativní vlhkosti, při běžných podmínkách je tuhý roztok dolutegravir - HPMC AS polymorfně stabilní. Všechny výsledky týkající se stabilitního testování tuhého roztoku dolutegravir - HPMC AS jsou shrnuty v **tabulce 2**.

Tabulka 2:

<i>Tuhý roztok dolutegravir - HPMC AS, T_g = 88,8 °C HPLC = 99,01 %</i>		
	RTG	HPLC
25 °C, 0 % RV, 10 dní	amorfní API	99,05 %
25 °C, 100 % RV, 10 dní	amorfní API	99,03 %
50 °C, 0 % RV, 3 dny	amorfní API	99,03 %
50 °C, 75 % RV, 3 dny	amorfní API	99,01 %
80 °C, 0 % RV, 3 dny	amorfní API	98,99 %
80 °C, 75 % RV, 3 dny	směs amorfní a krystalické API	99,00 %

Amorfní dolutegravir stabilizovaný v podobě tuhého roztoku Povidonem PVP K30 vykazuje při zátěžových podmínkách polymorfní stabilitu pouze při snížené relativní vlhkosti. Při zvýšené relativní vlhkosti dochází k částečnému prokrystalování amorfní API. Chemická stabilita amorfního dolutegraviru se v podobě tuhého roztoku také výrazně zvyšuje a i v případě extrémní zátěže nedochází k nárůstu nečistot (viz. **tabulka 3**).

Tabulka 3:

<i>Tuhý roztok dolutegravir - PVP K30, T_g = 96,1 °C, HPLC = 99,08 %</i>		
	RTG	HPLC
25 °C, 0 % RV, 10 dní	amorfní API	99,06 %
25 °C, 100 % RV, 10 dní	směs amorfní a krystalické API	99,05 %
50 °C, 0 % RV, 3 dny	amorfní API	99,07 %
50 °C, 75 % RV, 3 dny	směs amorfní a krystalické API	99,09 %
80 °C, 0 % RV, 3 dny	amorfní API	98,99 %
80 °C, 75 % RV, 3 dny	směs amorfní a krystalické API	99,07 %

Amorfní dolutegravir stabilizovaný v podobě tuhého roztoku Eudragitem S100 vykazuje při zátěžových podmínkách extrémní polymorfní stabilitu, ani při jedné z podmínek zátěže nebyla detekována krystalická API a dolutegravir zůstává v amorfní podobě i při zatížení na 80 °C při 75 % relativní vlhkosti. Chemická stabilita amorfního dolutegraviru se v podobě tuhého roztoku také výrazně zvyšuje a pouze za podmínek 80 °C a 75 % relativní vlhkosti je patrný mírný nárůst nečistot. Všechny výsledky týkající se stabilitního testování tuhého roztoku dolutegravir - Eudragit S100 jsou shrnuty v **tabulce 4**.

Tabulka 4:

<i>Tuhý roztok dolutegravir - Eudragit S100, $T_g = 111,3$ °C, HPLC = 99,03 %</i>		
	RTG	HPLC
25 °C, 0 % RV, 10 dní	amorfní API	99,01 %
25 °C, 100 % RV, 10 dní	amorfní API	98,96 %
50 °C, 0 % RV, 3 dny	amorfní API	99,00 %
50 °C, 75 % RV, 3 dny	amorfní API	98,96 %
80 °C, 0 % RV, 3 dny	amorfní API	99,02 %
80 °C, 75 % RV, 3 dny	amorfní API	98,65 %

Připravené amorfní pevné látky s obsahem dolutegraviru stabilizované polymery, sacharidy, oligosacharidy, polysacharidy nebo močovinou podle tohoto vynálezu mohou být použity 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.

Seznam analytických metod

Měřicí parametry XRPD: Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité záření $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,542$ Å), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: $2 - 40^\circ 2\theta$, velikost kroku: $0,02^\circ 2\theta$, 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 $1/4^\circ$. Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrby, 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 μL) byla mezi 4 - 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 250 °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, spektrofotometrická detekce

Příprava vzorku: 4,0 mg zkoušeného vzorku se rozpustí ve 10,0 ml 40% acetonitrilu

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

- *stacionární fáze:* Acquity BEH Phenyl (Waters), 1,7 µm částice

- *teplota kolony:* 30 °C.

Mobilní fáze: A: 10 mM Dihydrogenfosforečnan amonný, pH 2,5

B: Methanol

Gradientová eluce:

Čas (min)	Průtok (ml / min)	% A	% B
0	0,30	70	30
15	0,30	40	60
17	0,30	10	90
19	0,30	10	90
20	0,30	70	30
22	0,30	70	30

Detekce: spektrofotometr 258 nm

Nástřik: 1,0 µl

Teplota vzorku: 20 °C

Příklady provedení

Následující příklady mají za cíl dále osvětlit vynález, aniž by omezovaly jeho rozsah.

Amorfní dolutegravir byl připraven rozpuštěním dolutegraviru v těkavém rozpouštědle a následným rychlým odpařením na rotační vakuové odparce. Chemická čistota takto připraveného dolutegraviru byla 98,2 % (HPLC), teplota skelného přechodu 91 °C a na XRPD byla potvrzena amorfní forma.

Příklad 1

Příprava amorfnní pevné formy dolutegraviru s HPMC AS

Do 250 ml baňky bylo naváženo 2,5 g dolutegraviru 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 30 minut za zvýšené teploty a následně zcela odpařen na rotační vakuové odparce. Výsledný produkt byl dále sušen ve vakuové sušárně při 40 °C po dobu 12 hodin. Teplota skelného přechodu takto připraveného tuhého roztoku byla 88,8 °C (DSC záznam na **obr. 1**). RTG práškový záznam tuhého roztoku dolutegravir - hydroxypropylmethylcelulóza acetát sukcinát je na **obrázku 4**. HPLC čistota takto připraveného tuhého roztoku byla 99,01 %.

Příklad 2

Příprava amorfnní pevné formy dolutegraviru s PVP K30

Do 500 ml baňky bylo naváženo 5 g dolutegraviru 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 30 minut za zvýšené teploty a následně zcela odpařen na rotační vakuové odparce. Výsledný produkt byl dále sušen ve vakuové sušárně při 40 °C po dobu 12 hodin. Teplota skelného přechodu takto připraveného tuhého roztoku byla 96,1 °C (DSC záznam na **obr. 2**), chemická čistota 99,08 % (HPLC). RTG práškový záznam tuhého roztoku dolutegravir - povidon PVP K30 je na **obrázku 5**.

Příklad 3

Příprava amorfnní pevné formy dolutegraviru s Eudragitem S100

Do 250 ml baňky bylo naváženo 2,5 g dolutegraviru spolu s 2,5 g 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 dále sušen ve vakuové sušárně při 40 °C po dobu 12 hodin. Teplota skelného přechodu takto připraveného tuhého roztoku byla 52,5 °C (DSC záznam na **obr. 3**), chemická čistota 99,03 % (HPLC). RTG práškový záznam tuhého roztoku dolutegravir - Eudragit S100 je na **obrázku 6**.

Příklad 4**Farmaceutická kompozice produktu – jádra**

<u>Substance</u>	<u>Množství – jádro /mg/</u>
Tuhý roztok dolutegravir - povidon PVP K30	100,0
Mannitol	130,0
Mikrokrytalická celulóza	60,0
Povidon	10,0
Stearylumarát sodný	5,0
Glycolát sodný	5,0

Do homogenizátoru byly předloženy suroviny: tuhý roztok dolutegravir - povidon PVP K30, mannitol, mikrokrytalická celulóza, povidon a voda. Směs byla homogenizována 15 min při 20 otáčkách za minutu. Nakonec byl přidán stearylumarát sodný a glycolát sodný 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 310 mg. Vzniklá jádra mohou být případně potažena (směs hypromelóza, PEG, talek, oxid titaničitý, oxid železa).

hzt
n

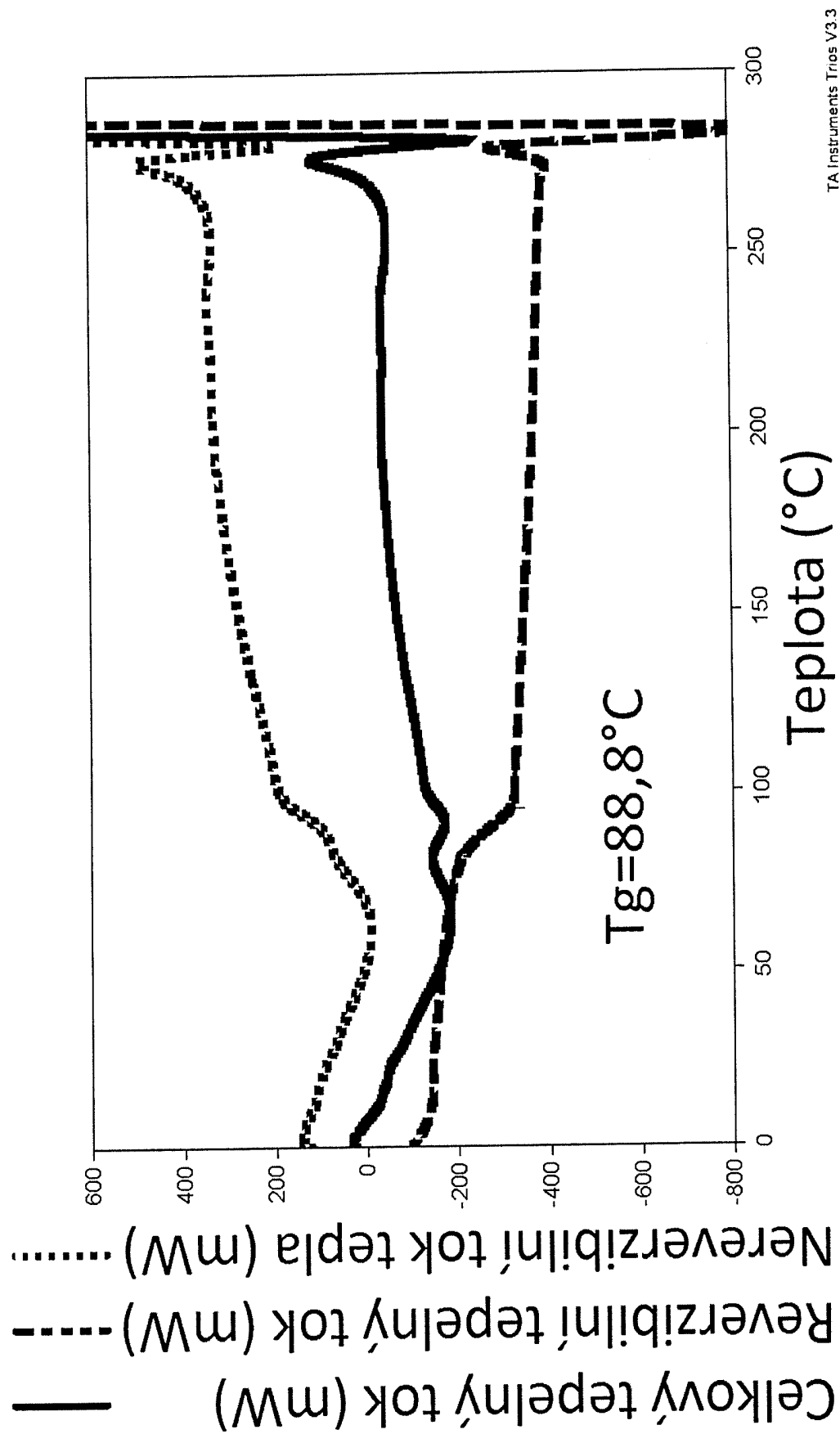
04.08.15

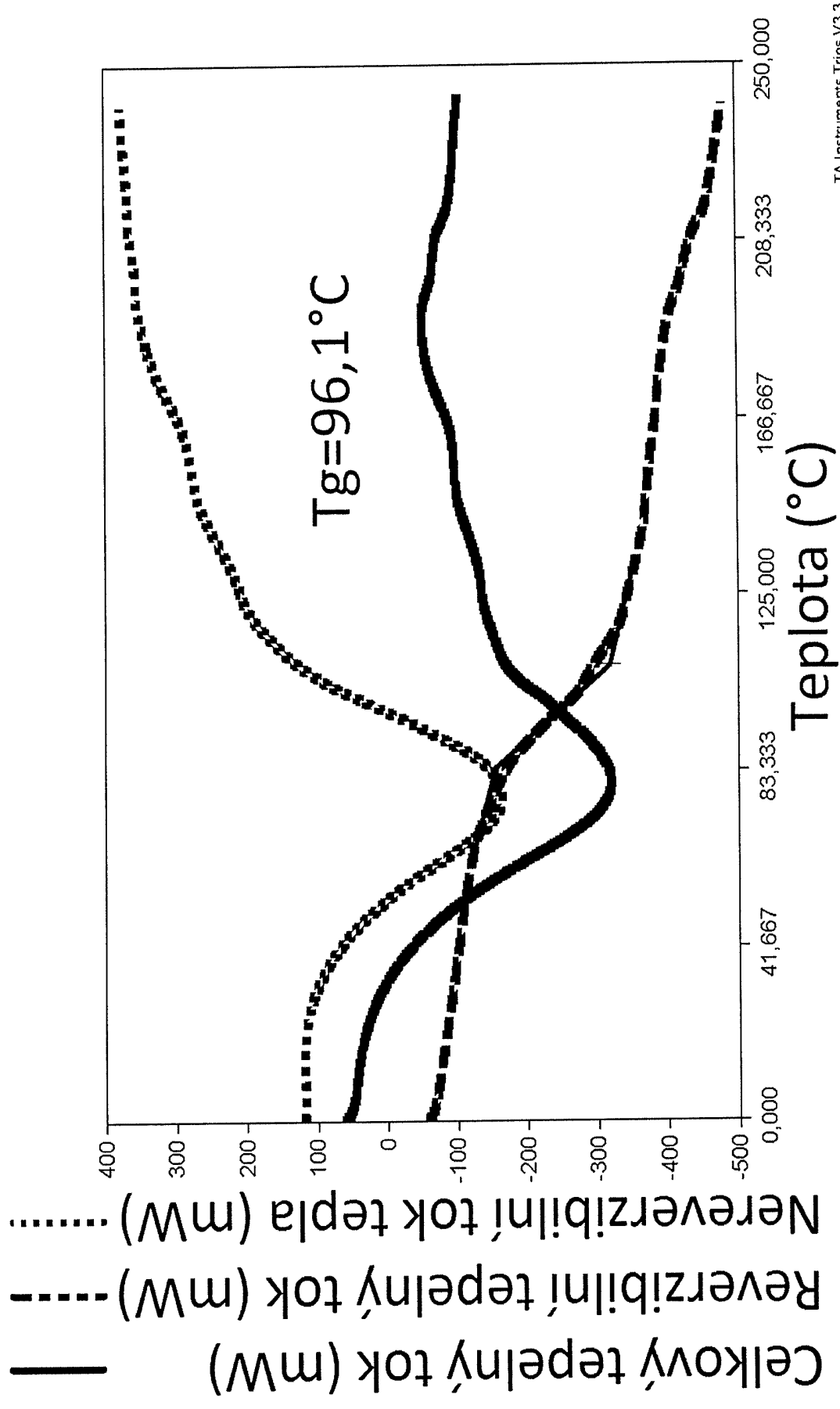
2015552

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Směs ve formě taveniny vyznačující se tím, že obsahuje dolutegravir a alespoň jeden farmaceuticky akceptovatelný excipient.
2. Směs podle nároku 1, vyznačující se tím, že obsahuje amorfni dolutegravir.
3. Směs podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že teplota skelného přechodu taveniny je minimálně 40 °C.
4. Směs podle nároků 1 až 3 vyznačující se tím, že teplota skelného přechodu taveniny je minimálně 70 °C.
5. Směs podle nároků 1 až 4 vyznačující se tím, že teplota skelného přechodu taveniny je minimálně 100 °C.
6. Směs podle nároků 3 až 5, vyznačující se tím, že alespoň jeden farmaceuticky akceptovatelný excipient je vybrán ze skupiny obsahující polymery, sacharidy, oligosacharidy, polysacharidy, tuky, vosky nebo močovinu.
7. Směs podle nároku 6, vyznačující se tím, že farmaceuticky akceptovatelný excipient je s výhodou polymer, sacharid nebo močovina.
8. Směs podle nároku 7, vyznačující se tím, že farmaceuticky akceptovatelný excipient je s výhodou hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylelulóza, hypromelóza acetát sukcinát, homopolymer 1-ethenyl-2-pyrrolidinonu - povidon PVP K30, kopolymery polyvinyl-kaprolaktámu polyvinyl acetát-polyethylenglykolu - Soluplus™, poly(methakrylová kyselina, methyl methakrylát) 1:2 - eudragit S100, eudragit L100, α -hydro- ω -hydroxypoly(oxy-1,2-ethandiyl) - PEG 6000, ethyl ester kyseliny octové s 1-ethenyl-2-pyrrolidinonem - kopovidon VA64), D-(+)-glukóza, D-(+)-sacharóza nebo močovina.
9. Směs podle nároku 8, vyznačující se tím, že farmaceuticky akceptovatelný excipient je hypromelóza acetát sukcinát, PVP K30 nebo Eudragit S100.
10. Směs podle kteréhokoliv z předcházejících nároků vyznačující se tím, že v ní obsažený dolutegravir s použitím rentgenového záření CuK α vykazuje charakteristické amorfni halo.

11. Směs podle kteréhokoliv z předcházejících nároků vyznačující se tím, že obsah aktivní farmaceutické složky ku farmaceuticky akceptovatelnému excipientu je v hmotnostním poměru 1 : 0,1 až 1 : 5, s výhodou 1 : 1.
12. Způsob přípravy směsi ve formě taveniny charakterizované v nárocích 1 až 11 vyznačující se tím, že zahrnuje rozpuštění dolutegraviru s vhodným polymerem, sacharidem nebo močovinou ve vhodném organickém rozpouštědle vybraném z řady methanol, ethanol, isopropylalkohol, ethylacetát, aceton, dichlormethan, tetrahydrofuran nebo jejich směsi a následné odstranění rozpouštědla za vzniku amorfni směsi.
13. Způsob přípravy směsi dolutegraviru podle nároku 12 vyznačující se tím, že jako rozpouštědlo je s výhodou použit methanol, dichlormethan nebo jejich směs.
14. Způsob přípravy směsi ve formě taveniny charakterizované v nárocích 1 až 11 vyznačující se tím, že zahrnuje smíchání dolutegraviru s vhodným polymerem, sacharidem nebo močovinou a následné zahřátí této směsi za vzniku taveniny a tvorby amorfni směsi.
15. Způsob přípravy směsi dolutegraviru podle nároku 14 vyznačující se tím, že polymer je vybrán z řady hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, hypromelóza acetát, sukcinát, homopolymer 1-ethenyl-2-pyrrolidinonu - povidon PVP K30, kopolymery polyvinyl-kaprolaktámu polyvinyl acetát-polyethylenglykolu - Soluplus™, poly(methakrylová kyselina, methyl methakrylát) 1:2 - eudragit S100, eudragit L100, α -hydro- ω -hydroxypoly(oxy-1,2-ethandiy) - PEG 6000, ethyl ester kyseliny octové s 1-ethenyl-2-pyrrolidinonem - kopovidon VA64), D-(+)-glukóza, D-(+)-sacharóza nebo močovina..
16. Použití amorfniho dolutegraviru s polymerem, sacharidem nebo močovinou podle nároků 1 až 11 k přípravě farmaceuticky akceptovatelné kompozice.
17. Použití amorfniho dolutegraviru s polymerem, sacharidem nebo močovinou podle nároku 1 až 11, pro přípravu léčiva pro léčbu retrovirové infekce.
18. Použití amorfniho dolutegraviru s polymerem, sacharidem nebo močovinou podle nároku 17, kde zmíněná retrovirová infekce je virus lidské imunodeficiency (HIV).

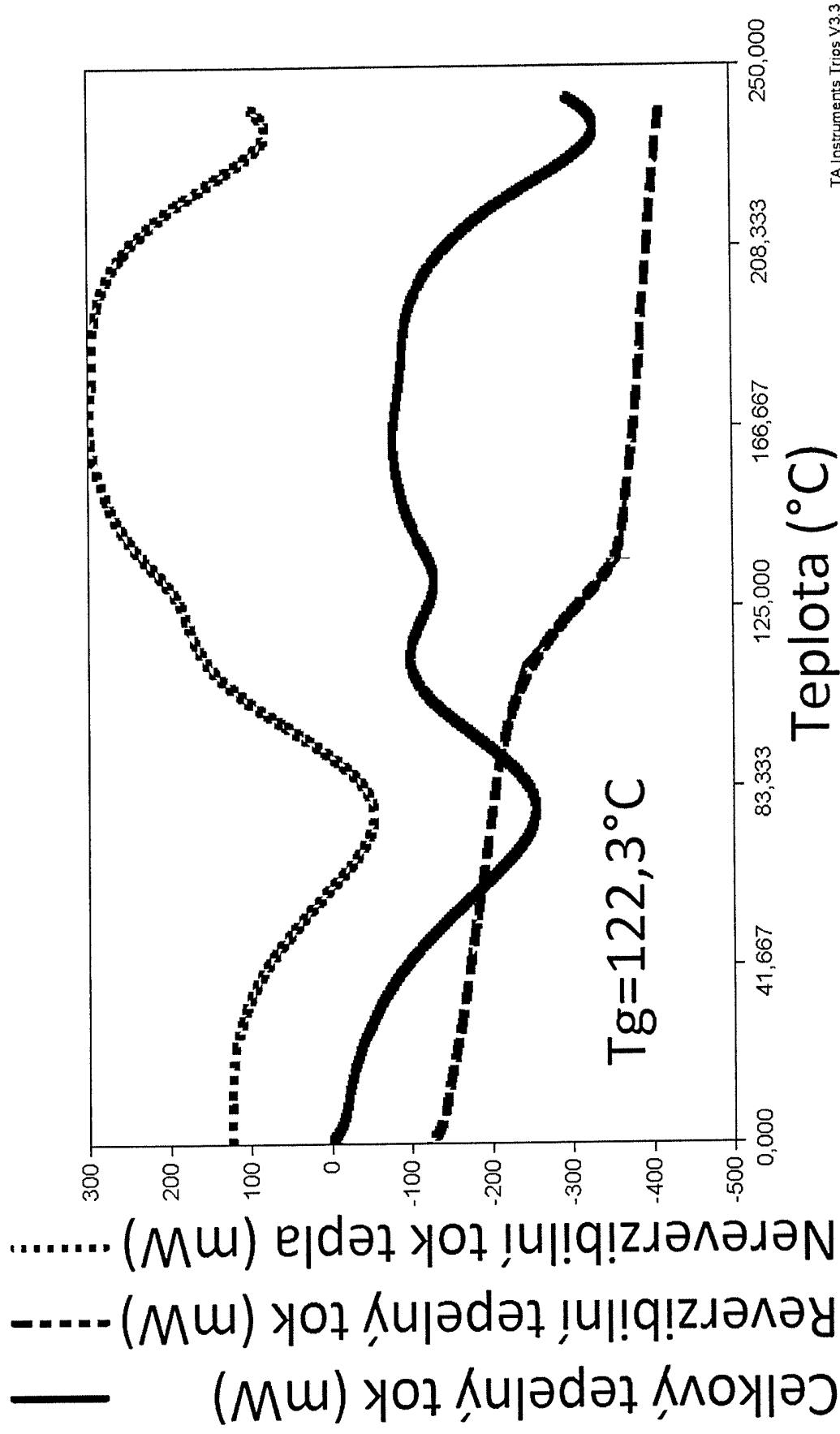




04.08.15

Obr. 3

3/6



04.08.13

Obr. 4

4/6

