

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2018-150

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.03.2018**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **10.04.2019**
(Věstník č. 15/2019)

A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/58 (2017.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

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

(72) Původce:
Pavel Žvátora, Praha 9, Černý Most, CZ
Jaroslava Svobodová, Křenice, CZ
Aleš Vogl, Praha 4, Podolí, CZ
Michal Šimek, Jindřichův Hradec, Jindřichův
Hradec III, CZ
Michaela Gajdošová, Praha 6, Bubeneč, CZ

(74) Zástupce:
HARBER IP s.r.o., Dukelských hrdinů 567/52,
170 00 Praha 7, Holešovice

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Farmaceutické kompozice pro okamžité
uvolňování léčiva**

(57) Anotace:
Popisují se farmaceutické kompozice pro okamžité
uvolňování léčiva, které obsahují metastabilní
formu farmaceuticky aktivní látky a/nebo
farmaceuticky aktivní látku ve formě s vyšší
rychlostí rozpouštění při podání na lačno než po
jídle, a dále obsahují iontový polymer, který slouží
k vyrovnání rozdílu v rychlosti rozpouštění
farmaceuticky aktivní látky při zvolení odlišné
pevné formy a/nebo při podání na lačno a po jídle.

Farmaceutické kompozice pro okamžité uvolňování léčiva

Oblast techniky

Vynález se zabývá farmaceutickými kompozicemi pro okamžité uvolňování léčiva obsahujícími rychle rozpustné (metastabilní) formy aktivních látek a/nebo farmaceuticky aktivní látky ve formě s vyšší rychlostí rozpouštění při podání na lačno než po jídle.

Dosavadní stav techniky

Biologická dostupnost farmaceuticky aktivních látek (API) závisí v první řadě na tom, zda je získán produkt krystalický nebo amorfní. Amorfní produkt bývá obvykle rychleji rozpustný, často jej však nelze získat v odpovídající kvalitě a bývá také fyzikálně a chemicky méně stabilní. Naproti tomu krystalický produkt je ve srovnání s amorfní formou obvykle stabilní se snadněji získatelnou čistotou a pomaleji se rozpouští. Velmi častý je pak u farmaceuticky aktivních látek polymorfismus, tj. schopnost tvořit více než jednu krystalickou formu. Jednotlivé pevné formy mají rozdílné uspořádání molekul, a tudíž rozdílné fyzikálně-chemické vlastnosti. Součástí krystalické mřížky mohou být také molekuly rozpouštědla, jedná se pak o formy hydratované (rozpouštědlem je voda) nebo solvatované (rozpouštědlem je jiná organická látka). Pro jejich vzájemné rozlišení je možno použít několik analytických metod v pevném stavu, například rentgenovou práškovou difrakci, NMR v pevném stavu, Ramanovu spektroskopii, a rovněž termoanalytické metody.

Kvůli příliš nízké rozpustnosti termodynamicky nejstabilnější formy nebo jiným omezením se ve farmaceutických kompozicích pro okamžité uvolňování léčiva často využívají krystalické formy s nižší teplotou tání, kdy odlišné uspořádání krystalu zaručuje vyšší rozpustnost krystalické formy. Takové krystalické formy však mohou za určitých podmínek přecházet na nejstabilnější krystalickou formu, proto je lze označit jako metastabilní polymorfní formy. Stejným způsobem lze nahlížet i na amorfní formu, která může samovolně přecházet na stabilnější krystalickou formu.

Rozpustnost řady farmaceuticky aktivních látek a jejich forem, ať už krystalických nebo amorfních, často závisí na pH. Obecně nízké pH v žaludku se přijetím stravy zvyšuje, což u některých aktivních látek vede po podání pacientům k odlišné rychlosti rozpouštění oproti stavu na lačno. Uvedený efekt se může ještě zvýraznit při použití metastabilní formy aktivní látky. To vše způsobuje při vývoji finální lékové formy řadu problémů, a to zejména s ohledem na požadavek bioekvivalence originálního a generického přípravku.

V oboru tak přetrvává potřeba jednoduchého způsobu, který by vyrovnával rozdíly v rozpustnosti jednotlivých forem téže látky, a to nezávisle na tom, zda je léčivo pacientovi podáno na lačno nebo po jídle. Rovněž je zapotřebí najít takové farmaceutické formulace, které umožní úpravu rozpustnosti farmaceuticky aktivní látky, zejména zpomalení rozpouštění metastabilní pevné formy farmaceuticky aktivní látky, tak aby bylo možno dosáhnout srovnatelných vlastností s referenčním přípravkem (bioekvivalence).

Podstata vynálezu

V rámci předkládaného vynálezu bylo překvapivě zjištěno, že oba uvedené technické problémy lze vyřešit poskytnutím farmaceutické kompozice pro okamžité uvolňování léčiva, do níž se jako plnivo nebo jedno z plniv použije iontový polymer v množství, které nevytvoří matricový systém. Jak je ukázáno v příkladech, účinek iontového polymeru je nezávislý na farmaceuticky aktivní látce.

Předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice pro okamžité uvolňování léčiva, která obsahuje metastabilní formu farmaceuticky aktivní látky a/nebo farmaceuticky aktivní látku ve formě s vyšší rychlostí rozpouštění při podání na lačno než po jídle ve směsi s iontovým polymerem.

Výraz „metastabilní forma“ znamená v kontextu předkládaného vynálezu takovou pevnou formu farmaceuticky aktivní látky, která má nižší teplotu tání nebo vyšší rozpustnost nebo rychlost rozpouštění než její jiná pevná forma. Za různé pevné formy jedné látky se přitom považují jak její krystalické formy, které mohou být hydratované nebo solvatované, tak forma amorfni.

Výraz „farmaceuticky aktivní látka ve formě s vyšší rychlostí rozpouštění při podání na lačno než po jídle“ zde znamená takovou formu farmaceuticky aktivní látky, která, je-li podána pacientovi nebo podrobena disolučnímu testu bez přítomnosti iontového polymeru, má vyšší rychlost rozpouštění při podání na lačno, resp. při pH 1,6 při disolučním testu než při podání po jídle, resp. při pH 5 při disolučním testu.

Příklady farmaceuticky aktivních látek schopných tvorby metastabilních forem zahrnují axitinib, apremilast, agomelatin, atorvastatin, baricitinib, canagliflozin, ceritinib, clopidogrel, dapagliflozin, darunavir, elagolix, febuxostat, ibrutinib, imatinib, ivabradin, lesinurad, nilotinib, venetoclax nebo jejich soli. Ve výhodném provedení je farmaceuticky účinnou látkou axitinib, výhodně krystalická forma IV axitinibu, nebo apremilast, výhodně amorfni apremilast.

Například u molekuly axitinibu bylo popsáno pět nesolvatovaných forem (formy I, IV, VI, XXV, XLI), dva hydráty a šedesát pět solvatovaných forem (viz Campeta et al. J. Pharm. Sci., 99(9), 2010, 3874-86). Termodynamicky nejstabilnější pevnou formou s nejvyšší teplotou tání je nesolvatovaná forma XLI, všechny ostatní popsané formy mají nižší teplotu tání, a tudíž vyšší rozpustnost nebo rychlost rozpouštění, a spadají tak do definice metastabilní polymorfni formy.

Podobně u molekuly apremilastu popsala společnost Celgene v mezinárodní patentové přihlášce WO 2009/120167 celkem sedm různých krystalických forem, označovaných A-G, a navíc ještě formu amorfni. Za nejstabilnější formu je považována forma B, což je nesolvatovaná krystalická forma volné báze.

Přestože se zde uvádí příklady farmaceuticky aktivních látek, které jsou schopné tvorby metastabilních forem, proveditelnost a účinky vynálezu nejsou omezeny pouze na tyto farmaceuticky aktivní látky. Proveditelnost a účinky vynálezu nejsou omezeny pouze na určité struktury farmaceuticky aktivních látek. Dosavadní výsledky získané původci ukazují, že účinky vynálezu jsou způsobeny úpravou farmaceutické formulace přítomností iontového polymeru v množství nižším, než je množství pro tvorbu matricového systému, a nejsou způsobeny reakcí, interakcí či ovlivněním struktury farmaceuticky aktivních látek.

Iontovými polymery se rozumí polymerní řetězce, které obsahují funkční skupiny, které se mohou protonizovat nebo deprotonizovat v závislosti na pH prostředí. Tato schopnost mimo jiné výrazně ovlivňuje rozpustnost těchto polymerů v celém rozsahu pH. Mezi farmaceuticky použitelné iontové polymery patří zejména deriváty celulózy, kopolymery polyakrylátů a methakrylátů, deriváty polyvinylu. Deriváty celulózy jsou s výhodou estery celulózy nebo estery hydroxypropylmethyl celulózy, výhodněji vybrané ze skupiny zahrnující acetát ftalát celulózy (CAP); ftalát hydroxypropylmethyl celulózy (HPMCP); acetát sukcinát hydroxypropylmethyl celulózy (HPCAS); acetát butyrát celulózy (CAB). Kopolymery polyakrylátů nebo methakrylátů jsou s výhodou vybrány z kopolymerů methakrylové kyseliny s methylmethakrylátem, zejména v poměru 1:1 (např. obchodní název Eudragit L100) nebo 1:2 (např. obchodní název Eudragit S100), kationtových kopolymerů na bázi dimethylaminoethyl methakrylátu, butyl methakrylátu a methyl methakrylátu, zejména v poměru 2:1:1 (např. obchodní název Eudragit E100, Eudragit EPO), kopolymerů methakrylové kyseliny a ethylakrylátu (např. obchodní název Eudragit L100-55). Deriváty polyvinylu zahrnují zejména

estery polyvinylu, výhodně polyvinyl-acetát-ftalát (PVAP).

5 Ve zvláště výhodném provedení je iontovým polymerem derivát celulózy, zvláště výhodně pak acetát sukcinát hydroxypropylmethyl celulózy (HPMCAS), který je komerčně dostupný např. pod obchodními názvy AQOAT, AquaSolve™ nebo AFFINISOL™.

10 Farmaceutická kompozice výhodně obsahuje iontový polymer v množství 3 až 33 % hmotn., vztaženo na celkovou hmotnost kompozice. Ve výhodném provedení obsahuje farmaceutická kompozice iontový polymer v množství 15 až 25 % hmotn., nejvýhodněji méně než 20 % hmotn., vztaženo na celkovou hmotnost kompozice. Konkrétní množství se zvolí v závislosti na použité metastabilní formě farmaceuticky aktivní látky nebo formě farmaceuticky aktivní látky s vyšší rychlostí rozpouštění při podání na lačno než po jídle, tedy na požadované retardaci rychlosti rozpouštění. Jediným pravidlem je to, aby polymer nebyl přítomen v množství dostatečném pro vytvoření matricového systému.

15 Výhodně obsahuje kompozice alespoň jeden další farmaceuticky akceptovatelný excipient vybraný ze skupiny, kterou tvoří plniva, pojiva, disintegranty, lubrikanty a materiály pro zlepšení tokovosti. Výhodnými plnivy jsou uhličitán draselný, fosforečnan draselný, celulóza a její deriváty, laktóza, mannitol, škrob, sacharóza a talek. Výhodnými pojivy jsou uhličitán draselný, kopovidon, dextróza, ethylcelulóza, želatina, glukóza, deriváty celulózy, laktóza, povidon, 20 polyethylenoxid, polymethakryláty, povidon, škrob a jeho deriváty. Výhodnými disintegranty jsou alginová kyselina, chitosan, koloidní oxid křemičitý, sodná sůl kroskarmelózy, krosopovidon, hydroxypropyl celulóza, hydroxypropyl škrob, předželatinovaný škrob, povidon, maltóza. Výhodnými lubrikanty jsou stearát draselný, stearát hořečnatý, minerální oleje, kyselina 25 palmitová, poloxamer, polyethylenglykol, benzoát sodný, lauryl sulfát sodný, stearát sodný, talek a hydrogenovaný rostlinný olej. Výhodnými materiály pro zlepšení tokovosti jsou oxid hlinitý, hypromelóza, poloxamer, fosforečnan draselný, křemičitán draselný, koloidní oxid křemičitý, oxid hořečnatý, křemičitán hořečnatý, maltodextrin a talek.

30 Ve výhodném provedení obsahuje farmaceutická kompozice podle vynálezu 0,5 až 50 % hmotn. metastabilní formy aktivní látky nebo formy farmaceuticky aktivní látky s vyšší rychlostí rozpouštění při podání na lačno než po jídle, 15 až 80 % hmotn. plniva, 5 až 20 % hmotn. disintegrantu, 0 až 15 % hmotn. pojiva, a 0 až 2 % hmotn. lubrikantu. Iontový polymer je přítomen jako součást plniva, a to ve shora uvedeném množství 3 až 33 % hmotn., vztaženo na 35 celkovou hmotnost kompozice.

Farmaceutickou kompozicí je v kontextu tohoto vynálezu pevná léková forma pro perorální podávání. Příklady takových lékových forem zahrnují tablety, kapsle, prášky, pelety nebo granule. Výhodnou lékovou formou je kapsle nebo tableta.

40 Farmaceutickou kompozicí pro okamžité uvolňování léčiva, tzv. immediate release (IR), se obecně rozumí taková kompozice, ve které k uvolňování aktivní látky dochází ihned po podání přípravku. Podle definice používané Evropskou lékovou agenturou znamená okamžité uvolňování, že alespoň 75 % aktivní látky je uvolněno během 45 minut za definovaných 45 podmínek (viz *Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/08/WC500233571.pdf). Naproti tomu u léčivých přípravků s modifikovaným uvolňováním léčivé látky (tzv. modified release, MR) dochází k uvolnění API po podání léčivého přípravku pouze po určitý čas, 50 po prodloužené dobu nebo na specifickém místě.

Farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu mohou být připraveny v oboru známými způsoby, např. mícháním, kompaktací, suchou nebo vlhkou granulací, fluidní granulací nebo sprejovým sušením. Granuláty mohou být plněny do kapslí nebo tabletovány do podoby tablet s 55 okamžitým uvolněním účinné látky. Formulační proces může zahrnovat mletí, míchání, síťování,

kompaktaci, suchou nebo vlhkou granulaci, tabletování nebo plnění kapslí.

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, hydroxypropyl celulóza, polyvinyl alkohol, methylcelulóza, ethylcelulóza), plastifikátorů (např. polyethylenglykol, triacetin, triethyl citrát nebo minerální olej) a dalších aditiv jako jsou plniva a klouzadla (např. talek, kaolin, lecithin), surfaktanty (např. laurylsíran 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, talek, sloučeniny na bázi hliníku, oxid titaničitý) nebo jiná vhodná přírodní a syntetická barviva, mořidla a pigmenty. Jádra tablet mohou být s výhodou potažena funkčním potahem s 2 až 6% hmotnostním přírůstkem.

Filmový potah může obsahovat pojivo, výhodně v množství 50 až 70 % hmotn., změkčovadlo výhodně v množství 3 až 14 % hmotn., barvivo, výhodně v množství 15 až 25 % hmotn., pigment, výhodně v množství 0,1 až 1,0 % hmotn., a klouzadlo, výhodně v množství 8,5 až 10 % hmotn.

Finální produkt ve formě kapslí nebo tablet může být dále zabalen do ochranného obalu, jako je blistr nebo lahvička. Chránící obal může být v případě potřeby vybaven desikantem, absorbentem kyslíku, nebo ochranou inertní atmosférou (např. dusíkem).

Předkládaný vynález představuje nový typ farmaceutické kompozice s okamžitým uvolněním léčiva, ve které je jako plnivo použit iontový polymer, který ovlivňuje disoluční chování farmaceuticky aktivní látky v kyselém pH. Jako zvláště výhodný polymer se jeví HPMCAS. Ten se ve farmaceutickém průmyslu běžně používá pro zlepšení rozpustnosti ve vodě špatně rozpustných látek tvorbou amorfních tuhých roztoků nebo disperzí a pro přípravu acidorezistentních potahů, nebo jako matricový polymer pro přípravu tablet s pozvolným uvolňováním.

Původci vynálezu bylo překvapivě zjištěno, že iontové polymery lze využít ke zpomalení rozpouštění metastabilních forem farmaceuticky aktivních látek, tak aby byly bioekvivalentní s kompozicemi obsahujícími termodynamicky stabilnější pevnou formu. Iontový polymer se přitom ve farmaceutické kompozici používá pouze jako plnivo, a to v množství, které není dostatečné k vytvoření matricového systému pro řízené uvolňování účinné látky. Dalším předmětem vynálezu je proto použití iontového polymeru jako plniva ve farmaceutické kompozici obsahující farmaceuticky aktivní látku pro snížení rychlosti rozpouštění této farmaceuticky aktivní látky. Tím lze dle potřeby dosáhnout vyrovnání rozdílu v rychlosti rozpouštění dvou různých pevných forem této farmaceuticky aktivní látky.

Iontové polymery navíc potlačují rozdíly v rozpustnosti (biodostupnosti) farmaceuticky aktivní látky za podmínek podání léčivého přípravku po jídle a na lačno. Ještě dalším předmětem vynálezu je použití iontového polymeru jako plniva ve farmaceutické kompozici obsahující farmaceuticky aktivní látku pro potlačení rozdílu v rozpustnosti této farmaceuticky aktivní látky při podání na lačno a po jídle. Tímto lze dosáhnout až úplného odstranění rozdílu v rychlosti rozpouštění farmaceuticky aktivní látky při podání na lačno a po jídle.

Objasnění výkresů

Obrázek 1: Disoluční křivka: a) referenční přípravek Inlyta 7 mg axitinibu (forma XLI); b) granulát obsahující 7 mg axitinibu (forma IV) a polymer HPMCAS-příprava vlhkou granulací (VG); c) granulát obsahující 7 mg axitinibu (forma IV) a polymer HPMCAS-příprava briketací; d) granulát obsahující 7 mg axitinibu (forma IV) a Kollidon, příprava vlhkou granulací; e) granulát obsahující 7 mg axitinibu (forma

IV) a Methocel, příprava vlhkou granulací; f) granulát obsahující 7 mg axitinibu (forma IV) a Eudragit, příprava vlhkou granulací; v roztoku o pH = 2.

5 Obrázek 2: Disoluční křivka: a) amorfni apremilast 30 mg; b) granulát obsahující 30 mg amorfniho apremilastu a Eudragit; c) granulát obsahující 30 mg amorfniho apremilastu a HPMCAS; d) granulát obsahující 30 mg amorfniho apremilastu a Methocel; v roztoku o pH = 2.

10 Obrázek 3: Disoluční křivka a) referenčního přípravku Inlyta (7 mg axitinibu forma XLI); b) granulátu s obsahem 7 mg axitinibu forma IV a 18 hmotn. % HPMCAS v podmínkách simulujících simulující stav žaludku „po jídle“ (FeSSGF).

15 Obrázek 4: Disoluční křivka a) referenčního přípravku Inlyta (7 mg axitinibu forma XLI); b) granulátu s obsahem 7 mg axitinibu forma IV a 18 hmotn. % HPMCAS v podmínkách simulujících simulující stav žaludku „na lačno“ (FaSSGF).

20 Obrázek 5: Disoluční křivka a) referenčního přípravku Inlyta (1 mg axitinibu forma XLI); b) připravených filmem potažených tablet pro okamžité uvolňování (FCIR tablet) obsahujících 1 mg axitinibu (forma IV) a 18 hmotn. % HPMCAS; v roztoku o pH = 2.

25 Obrázek 6: Disoluční křivka a) referenčního přípravku Inlyta (7 mg axitinibu forma XLI); b) připravených FCIR tablet obsahujících 7 mg axitinibu (forma IV) a 18 hmotn. % HPMCAS; v roztoku o pH = 2.

30 Obrázek 7: Disoluční křivka a) referenčního přípravku Inlyta (7 mg axitinibu forma XLI); b) připravených FCIR tablet obsahujících 7 mg axitinibu bez iontového polymeru (forma IV); c) připravených FCIR tablet obsahujících 7 mg axitinibu (forma IV) a 18 hmotn. % HPMCAS; v roztoku o pH = 2.

Příklady uskutečnění vynálezu

35 Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady slouží pouze k ilustraci a vysvětlení vynálezu, a nejsou v žádném případě zamýšleny k omezení rozsahu ochrany, která je vymezena pouze zněním patentových nároků.

Příklad 1

40 **Studium ovlivnění rychlosti rozpouštění axitinibu formy IV s vybranými polymery vlhkou granulací**

45 Axitinib je nehygroskopická slabě bazická sloučenina, která je v biofarmaceutickém klasifikačním systému (BCS) klasifikovaná jako látka ze skupiny II (látka s nízkou rozpustností a dobrou prostupností přes biologické membrány). Termodynamicky nejstabilnější pevnou formou axitinibu s nejvyšší teplotou tání a nejpomalejší rychlostí rozpouštění je forma XLI. Rozpustnost této látky, a tedy i její biodostupnost, je navíc závislá na pH prostředí, což představuje výzvu při její formulaci z hlediska účinnosti a také bezpečnosti pacientů.

50 Při přípravě lékového přípravku Inlyta byly v rámci klinického testování a bioekvivalenčních studií připraveny farmaceutické kompozice obsahující různé polymorfní formy axitinibu a tyto kompozice byly testovány v různých režimech podání lékového přípravku (na lačno a po jídle). Prototypy s obsahem 5 mg axitinibu ve formě IV připravené vlhkou nebo suchou granulací byly bioekvivalentní v režimu administrace po jídle, ale nebyly bioekvivalentní při podání na lačno.

55 Při přípravě potahovaných tablet s okamžitým uvolněním léčiva (FCIR) obsahujících axitinib

formu IV byla průměrná hodnota píku $C_{\max}$ o 39 % až 57 % nižší při podání po jídle, než při podání na lačno. Průměr $AUC_{0-\infty}$ po podání po jídle byl o 7 % až 36 % nižší než u podání na lačno. Při použití FCIR obsahující polymorfní formu axitinibu XLI nebyly pozorovány klinicky významné změny koncentrace tohoto léčiva ($C_{\max}$) v krevní plazmě při podání po jídle (Inlyta : EPAR - Public assessment report).

Původci vynálezu tak stáli před problémem, jak připravit tablety s okamžitým uvolňováním léčiva obsahující metastabilní formu axitinibu (formu IV), která by byla bioekvivalentní s formou XLI, a to jak při podání na lačno, tak po jídle.

Původci předkládaného vynálezu byla podle postupu uvedeného v patentové přihlášce WO 2006/048751 připravena krystalická volná báze axitinibu (forma IV). Z důvodu dosažení obsahové stejnoměrnosti ve finální lékové formě byl takto připravený axitinib upraven mletím.

Krystalická volná báze axitinibu (180 mg, forma IV) byla v polyethylenovém sáčku smíchána s 2820 mg vybraného polymeru z řady Methocel E5; Eudragit L100; Kollidon 90F; HPMCAS-LF (což je HPMC AS) po dobu 5 min. Směs byla převedena do nerezové nádoby a opět homogenizována za pomoci míchačky se svrchním mícháním a třílopatkovým míchadlem se šikmými lopatkami po dobu 5 min. při 400 otáčkách/min. K této směsi bylo za stálého míchání po kapkách přidáno 0,6 ml vody. Vzorek byl dalších 5 min. homogenizován za stálého míchání. Vlhký vzorek byl v tenké vrstvě ponechán vysušit ve vakuové sušárně při 40 °C a tlaku 20 kPa přes noc. Druhý den byl vzorek přesítován přes síto 0,8 mm. Z připraveného granulátu bylo odváženo množství obsahující 7 mg axitinibu pro disoluční měření. Porovnání disolučních křivek jednotlivých granulátů axitinibu (forma IV) s léčivým přípravkem Inlyta 7 mg axitinibu (forma XLI) v disolučním roztoku o pH = 2 je uvedeno na obrázku 1. V případě přípravy granulátů s obsahem iontových polymerů došlo v roztoku o pH = 2 k výraznému snížení rozpuštěného množství axitinibu (formy IV). V případě eudragitu bylo rozpuštěné množství v 60 min. 77 %. V případě použití HPMCAS bylo rozpuštěné množství v 60 min. 26 %. V případě použití neiontových polymerů bylo rozpuštěné množství v obou případech v 60 min 92 %. To ukazuje, že iontové polymery zpomalují rozpouštění metastabilní formy farmaceuticky účinné látky, a rychlost rozpouštění lze tedy s jejich pomocí upravit na rychlost odpovídající rychlosti rozpouštění termodynamicky nejstabilnější formy; zatímco neiontové polymery rychlost rozpouštění neovlivní.

Příklad 2

Studium ovlivnění rychlosti rozpouštění axitinibu formy IV s vybranými polymery suchou granulací

Krystalická volná báze axitinibu (180 mg, forma IV) byla v polyethylenovém sáčku smíchána s 2820 mg HPMCAS-LF po dobu 5 min. 300 mg připravené směsi bylo briketováno pomocí ručního lisu tlakem 26 kN na tabletu o průměru 1 cm. Připravené tablety byly rozetřeny přes síto 0,8 mm. Z připraveného granulátu bylo odváženo množství obsahující 7 mg axitinibu pro disoluční měření. Porovnání disolučních křivek tohoto granulátu axitinibu (forma IV) s léčivým přípravkem Inlyta 7 mg axitinibu (forma XLI) v disolučním roztoku o pH = 2 je uvedeno na obrázku 1 c). V případě přípravy granulátů pomocí briketace s obsahem HPMCAS došlo v roztoku o pH = 2 k podobnému snížení rozpustnosti axitinibu (formy IV) jako v případě přípravy granulátu pomocí vlhké granulace, a to na 29 % z celkového obsaženého množství v 60 min.

Na základě provedeného experimentu (obrázek 1) bylo zjištěno, že při použití iontových polymerů, zejména pak HPMCAS, spolu s axitinibem formou IV dochází k výrazné změně disolučního chování této látky v kyselém pH.

Příklad 3

Studium ovlivnění rychlosti rozpouštění amorfního apremilastu s vybranými polymery vlhkou granulací

5

Amorfní forma apremilastu byla připravena podle postupu uvedeného v patentové přihlášce WO 2015/173792.

10

Amorfní apremilast byl v polyethylenovém sáčku smíchán s vybranými polymery z řady; HPMCAS-LF; Eudragit L100; methocel (viz tabulka 1) po dobu 5 min. Směs byla převedena do nerezové nádoby a opět homogenizována za pomoci míchačky se svrchním mícháním a třílopatkovým míchadlem se šikmými lopatkami po dobu 5 min. při 400 otáčkách/min. K této směsi byly za stálého míchání po kapkách přidány 3 ml vody. Vzorek byl dalších 5 min. homogenizován za stálého míchání. Vlhký vzorek byl v tenké vrstvě ponechán vysušit ve vakuové sušárně při 40 °C a tlaku 20 kPa přes noc. Druhý den byl vzorek přesítován přes síto 1 mm. Připravené granuláty byly porovnány s amorfní formou apremilastu v disolučním roztoku o pH = 2 (viz obrázek 2).

15

Tabulka 1: Složení jednotlivých granulátů a množství použitého rozpouštědla

20

Polymer	hmotnost apremilastu (g)	hmotnost polymer (g)	Objem vody (ml)
HPMCAS-LF	2,84	2,83	3,00
Eudragit L100	4,05	0,95	3,00
methocel K100 LV	2,78	2,77	2,8

25

Na základě provedeného experimentu (obrázek 2) bylo zjištěno, že při použití iontových polymerů spolu s amorfní formou apremilastu dochází ke změně disolučního chování této látky v kyselém pH. Při přípravě granulátů s obsahem iontových polymerů došlo v roztoku o pH = 2 k výraznému snížení rozpuštěného množství amorfního apremilastu. V případě eudragitu bylo rozpuštěné množství v 60 min. 69 %. V případě použití HPMCAS bylo rozpuštěné množství v 60 min. 56 %. V případě použití neiontových polymerů bylo rozpuštěné množství v 60 min 89 %. Pomocí iontového polymeru tudíž byla ve farmaceutické kompozici snížena rozpustnost apremilastu v kyselém pH.

30

Příklad 4

Příprava granulátu a jader tablet obsahujících 7 mg axitinibu (forma IV)

35

Navážky pro přípravu granulátu a tabletoviny jsou uvedeny v tabulce 2. Granulát byl připraven navážením axitinibu, HPMCAS, laktózy, mikrokrytalické celulózy a jedné třetiny stearátu hořečnatého s postupnou homogenizací jednotlivých směsí. Výsledná směs byla kompakována na kompaktoru Powtec. Připravený granulát byl testován v disolučním mediu simulujícím stav žaludku „po jídle“ (FeSSGF - viz obrázek 3) a mediu simulujícím stav žaludku „na lačno“ (FaSSGF - viz obrázek 4).

40

Tabulka 2: Složení granulátu a tabletoviny pro formulaci axitinibu (forma IV)

	Navažované množství (g)	obsah (hmotn. %)

axitinib (forma IV)	140,00	1,43
HPMCAS-LF	1764,00	18,00
mikrokrystalická celulóza	3642,76	37,17
laktóza	3885,70	39,65
stearát hořečnatý	73,50	0,75
kroskarmelóza sodná	294,00	3,00

K připravenému granulátu bylo dováženo potřebné množství stearátu hořečnatého a kroskarmelózy sodné. Připravená směs byla homogenizována a tabletována na bílá až téměř bílá jádra o hmotnosti 490 mg. Připravená jádra byla potažena červeným lakem, a to postupem podle příkladu 8.

Příklad 5

Příprava granulátu a jader tablet obsahujících 1 mg axitinibu (forma IV)

Navážky pro přípravu granulátu a tabletoviny jsou uvedeny v tabulce 2 v příkladu 4. Granulát byl připraven navážením axitinibu, HPMCAS, laktózy, mikrokrystalické celulózy a jedné třetiny stearátu hořečnatého s postupnou homogenizací jednotlivých směsí. Výsledná směs byla kompakována na kompaktoru Powtec. Připravený granulát byl testován v disolučním mediu simulujícím stav žaludku „po jídle“ (FeSSGF) a mediu simulujícím stav žaludku „na lačno“ (FaSSGF) s obdobnými výsledky jako v příkladu 4.

K připravenému granulátu bylo dováženo zbylé množství stearátu hořečnatého a kroskarmelóza sodná. Připravená směs byla homogenizována a tabletována na bílá až téměř bílá jádra o hmotnosti 70 mg. Připravená jádra byla potažena červeným lakem, a to postupem podle příkladu 8.

Příklady 4 a 5 ukazují použití iontového polymeru ve farmaceutické kompozici při přípravě doporučeného biowaiver modelu pro potahované tablety s okamžitým uvolněním léčiva (FCIR) obsahující 1 mg a 7 mg axitinibu (forma IV). U připraveného granulátu bylo s použitím iontového polymeru dosaženo shodného disolučního profilu 7 mg axitinibu formy IV v porovnání s referenčním přípravkem Inlyta (7 mg axitinibu forma XLI) v podmínkách simulujících stav žaludku po jídle (FeSSGF- viz obrázek 3) a na lačno (FaSSGF-viz obrázek 4).

Příklad 6

Příprava granulátu a jader tablet obsahujících 7 mg axitinibu (forma IV)

Navážky pro přípravu granulátu a tabletoviny jsou uvedeny v tabulce 3. Granulát byl připraven navážením axitinibu, HPMCAS, laktózy, mikrokrystalické celulózy a části stearátu hořečnatého s postupnou homogenizací jednotlivých směsí. Výsledná směs byla kompakována na kompaktoru Powtec.

K připravenému granulátu bylo dováženo potřebné množství stearátu hořečnatého a kroskarmelózy sodné. Připravená směs byla homogenizována a tabletována na bílá až téměř bílá jádra o hmotnosti 245 mg. Připravená jádra byla potažena červeným lakem, a to postupem podle příkladu 8.

Tabulka 3: Složení granulátu a tabletoviny pro formulaci axitinibu (forma IV)

	Navažované množství (g)	obsah (% hmotn.)
axitinib (forma IV)	70,00	2,86
HPMCAS-LF	441,00	18,00
mikrokrystalická celulóza	910,69	37,17
Laktóza	936,44	38,22
stearát hořečnatý	18,38	0,75
kroskarmelóza sodná	73,50	3,00

Příklad 7 (srovnávací příklad)

Příprava granulátu a jader tablet obsahujících 7 mg axitinibu (forma IV) bez iontového polymeru

Navážky pro přípravu granulátu a tabletoviny jsou uvedeny v tabulce 4. Granulát byl připraven navážením axitinibu, laktózy, mikrokrystalické celulózy a části magnezium stearátu s postupnou homogenizací jednotlivých směsí. Výsledná směs byla kompaktnována na kompaktoru Powtec.

K připravenému granulátu bylo dováženo potřebné množství stearátu hořečnatého a kroskarmelózy sodné. Připravená směs byla homogenizována a tabletována na bílá až téměř bílá jádra o hmotnosti 245 mg. Připravená jádra byla potažena červeným lakem, a to postupem podle příkladu 8.

Tabulka 4: Složení granulátu a tabletoviny pro formulaci axitinibu (forma IV)

	Navažované množství (g)	obsah (% hmotn.)
axitinib (forma IV)	70,00	2,86
mikrokrystalická celulóza	1504,03	61,39
Laktóza	784,00	32,00
stearát hořečnatý	18,47	0,75
kroskarmelóza sodná	73,50	3,00

Příklad 8

Potah jader tablet obsahujících axitinib (forma IV)

Jádra připravená postupem podle příkladů 4 (7mg) a podle příkladu 5 (1 mg) byla potažena červeným lakem s přírůstkem 4 % hmotn. Složení laku pro potah tablet je uvedeno v tabulce 5. Připravená směs byla suspendována ve 320 ml vody.

Tabulka 5: Složení laku pro potah tablet

	Navážované množství (g)	obsah (% hmotn.)
hypromelóza	45,60	63,33
polyethylenglykol	4,80	6,67
oxid titaničitý	14,40	20,00
oxid železitý	0,12	0,17
talek	7,08	9,83

5 Potažené tablety obsahující 1 mg a 7 mg axitinibu (forma IV) byly testovány v disolučním roztoku o pH = 2 (viz obrázky 5, 6 a 7).

Rozpustnost FCIR tablet byla testována při pH = 2, které simuluje stav žaludku na lačno. Na obrázku 5 je uvedeno porovnání rozpustnosti FCIR tablety obsahující 1 mg axitinibu (metastabilní forma IV) s referenčním přípravkem Inlyta (1 mg axitinibu forma XLI) v pH = 2. Na obrázku 6 je uvedeno porovnání rozpustnosti FCIR tablety obsahující 7 mg axitinibu (forma IV) s referenčním přípravkem Inlyta (7 mg axitinibu forma XLI) v pH = 2. Ve všech testovaných případech bylo dosaženo shody připravených tablet obsahující axitinib (forma IV) s referenčním přípravkem Inlyta (axitinib forma XLI). Na obrázku 7 jsou uvedeny disoluce tablet obsahujících 7 mg axitinibu (formy IV), a to buď s iontovým polymerem nebo bez něj, v porovnání s referenčním přípravkem Inlyta (7 mg axitinibu forma XLI) v roztoku o pH = 2.

Z výsledků vyplývá, že při použití iontového polymeru jako plniva dochází k potlačení rozdílů rozpustnosti, a tedy i biodostupnosti metastabilní formy aktivní látky v kyselém pH nebo za podmínek simulujících podání léčivého přípravku na lačno.

20 Popis použitých metod

25 ***Disoluce Axitinibu polymorfní forma IV v disolučním mediu pH = 2 metodou disoluce z prášku***

Rychlost rozpouštění testovaných forem axitinibu v roztoku o pH = 2 byla změřena na disolučním přístroji Sotax AT-7 s použitím pádel (USP 2). Disoluce byla provedena v 200 ml roztoku o pH 2,0 (10 mM HCl), při konstantní rychlosti 75 RPM (RPM = otáčky za minutu) do 45. minuty pokusu a při zvýšených otáčkách 150 RPM do 60. minuty. Vzorky byly odebírány v 5-minutových intervalech a koncentrace rozpuštěného axitinibu byla stanovena pomocí UV/Vis spektrofotometru Jena Analytik při vlnové délce 360 nm v 5 mm kyvetách.

Disoluce Apremilastu v disolučním mediu pH = 2 metodou disoluce z prášku

35 Rychlost rozpouštění testovaných forem apremilastu v roztoku o pH = 2 byla změřena na disolučním přístroji Sotax AT-7 s použitím pádel (USP 2). Disoluce byla provedena v 900 ml roztoku o pH 2,0 (10 mM HCl) s obsahem 0,2 hmotn. % dodecylsírany sodného (SDS), při konstantní rychlosti 75 RPM do 45. minuty pokusu a při zvýšených otáčkách 150 RPM do 60. minuty. Vzorky byly odebírány v 5-minutových intervalech a koncentrace rozpuštěného apremilastu byla stanovena pomocí UV/Vis spektrofotometru Jena Analytik při vlnové délce 231 nm v 5 mm kyvetách.

45 ***Disoluce Axitinibu polymorfní forma IV v disolučním mediu simulujícím stav žaludku „na lačno“ (FaSS GF)***

Granulát byl analyzován ve 200 ml FaSSGF, připraveném smícháním 0,4 g NaCl a pomocí

přidavku HCl bylo upraveno pH na 1,6, s následným přidavkem 12 mg SIF prášku při 125 RPM po dobu 45 min, poté byly otáčky zvýšeny až na 150 RPM. Vzorky byly odebírány v 5-minutových intervalech a koncentrace rozpuštěného axitinibu byla stanovena pomocí UV/Vis spektrofotometru Jena Analytik při vlnové délce 360 nm v 5 mm kyvetách.

Disoluce Axitinibu polymorfní forma IV v disolučním mediu simulujícím stav žaludku „po jídle“ (FeSSGF)

Granulát byl analyzován ve 200 ml FeSSGF, připraveném smícháním FeSSIF pufru o pH 5 s 5 % Capmulu při 125 RPM po dobu 45 min, poté byly otáčky zvýšeny až na 150 RPM. V průběhu disoluce byly odebírány vzorky v pravidelných intervalech a množství axitinibu ve vodné fázi bylo stanoveno pomocí kapalinové chromatografie.

Obsah axitinibu byl stanoven kapalinovou chromatografií (UPLC):

Přístroj: Waters Acquity UPLC, PDA detekce

Kolona: - rozměr: $l = 100\text{ mm}$, $\phi = 2.1\text{ mm}$

- stacionární fáze: Waters CSH Phenyl-Hexyl; 1,7 μm částice

- teplota kolony: 40°C.

Mobilní fáze: A: Borátový pufr o pH 9,3

B: acetonitril R

Gradientová eluce:

Čas (min)	Průtok (ml/min)	% A	% B
0	0,3	50	50
1	0,3	40	60
3	0,3	20	80
3,5	0,3	20	80
4	0,3	50	50
4,5	0,3	50	50

Detekce: spektrofotometr 331,9 nm

Nástřik: 10 μl

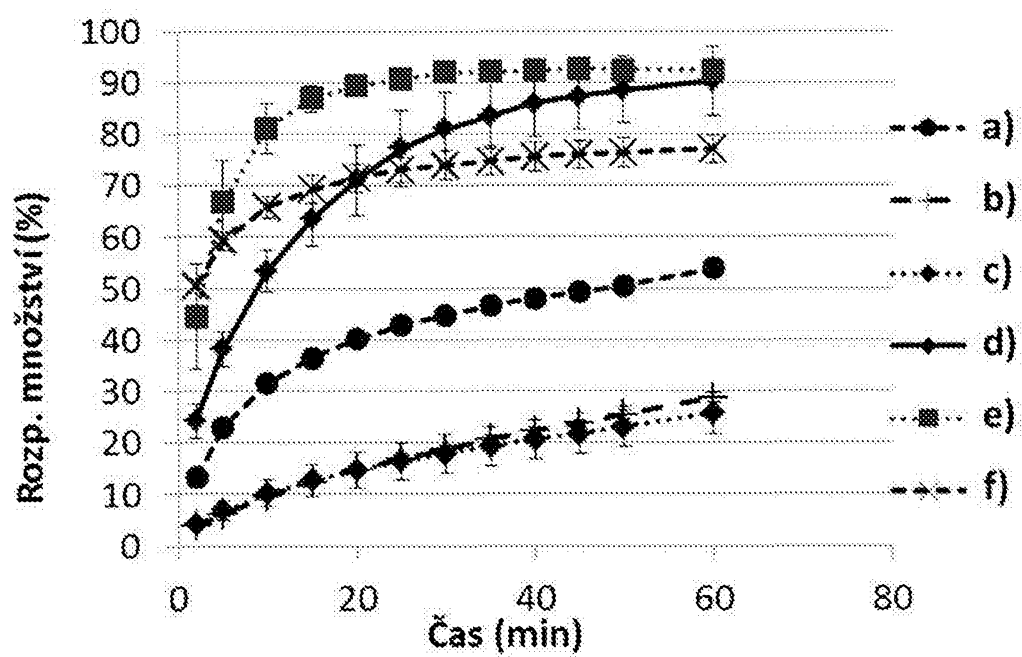
Teplota vzorku: 20 °C

PATENTOVÉ NÁROKY

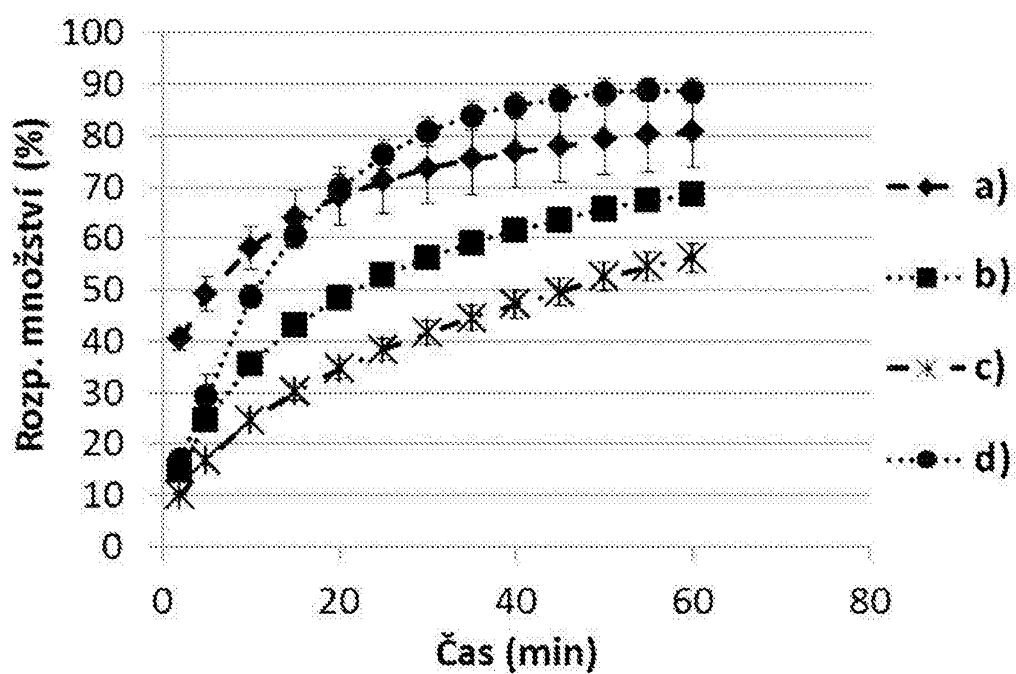
1. Farmaceutická kompozice pro okamžité uvolňování léčiva **vyznačující se tím, že** obsahuje

- metastabilní formu farmaceuticky aktivní látky a/nebo farmaceuticky aktivní látku ve formě s vyšší rychlostí rozpouštění při podání na lačno než po jídle, a
 - iontový polymer.
- 5 **2.** Farmaceutická kompozice podle nároku 1, kde iontový polymer je vybrán ze skupiny zahrnující deriváty celulózy, kopolymery polyakrylátů a/nebo methakrylátů a deriváty polyvinylu; s výhodou je iontový polymer vybrán ze skupiny zahrnující estery celulózy nebo hydroxypropylmethyl celulózy, kopolymery polyakrylátů a/nebo methakrylátů a estery polyvinylu.
- 10 **3.** Farmaceutická kompozice podle nároku 1 nebo 2, kde iontový polymer je vybrán ze skupiny zahrnující acetát ftalát celulózy; ftalát hydroxypropylmethyl celulózy; acetát sukcinát hydroxypropylmethyl celulózy; acetát butyrát celulózy; kopolymery methakrylové kyseliny s methylmethakrylátem, zejména v poměru 1:1 nebo 1:2; kationtové kopolymery na bázi
- 15 dimethylaminoethyl methakrylátu, butyl methakrylátu a methyl methakrylátu, zejména v poměru 2:1:1; kopolymery methakrylové kyseliny a ethylakrylátu; polyvinyl-acetát-ftalát.
- 20 **4.** Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde iontovým polymerem je acetát sukcinát hydroxypropylmethyl celulózy.
- 25 **5.** Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, která obsahuje iontový polymer v množství 3 až 33 % hmotn., vztaženo na celkovou hmotnost kompozice.
- 30 **6.** Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, která obsahuje 0,5 až 50 % hmotn. metastabilní formy farmaceuticky aktivní látky a/nebo farmaceuticky aktivní látky ve formě s vyšší rychlostí rozpouštění při podání na lačno než po jídle, 15 až 80 % hmotn. plniva, 5 až 15 % hmotn. pojiva, 5 až 20 % hmotn. desintegrantu a 0,5 až 2 % hmotn. lubrikantu, přičemž iontový polymer je přítomen jako součást plniva a je přítomen v množství 3 až 33 % hmotn., vztaženo na celkovou hmotnost kompozice.
- 35 **7.** Farmaceutická kompozice podle nároku 5 nebo 6, která obsahuje iontový polymer v množství 15 až 25 % hmotn., výhodně 15 až 20 % hmotn., vztaženo na celkovou hmotnost kompozice.
- 40 **8.** Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, vyznačující se tím, že je ve formě tablety, kapsle, prášku, pelety nebo granule.
- 45 **9.** Použití iontového polymeru jako plniva ve farmaceutické kompozici pro okamžité uvolňování léčiva, obsahující farmaceuticky aktivní látku, s výhodou metastabilní formu farmaceuticky aktivní látky, pro snížení rychlosti rozpouštění této farmaceuticky aktivní látky.
- 45 **10.** Použití iontového polymeru jako plniva ve farmaceutické kompozici pro okamžité uvolňování léčiva, obsahující farmaceuticky aktivní látku ve formě s vyšší rychlostí rozpouštění při podání na lačno než po jídle, pro potlačení rozdílu v rozpustnosti této farmaceuticky aktivní látky při podání na lačno a po jídle.

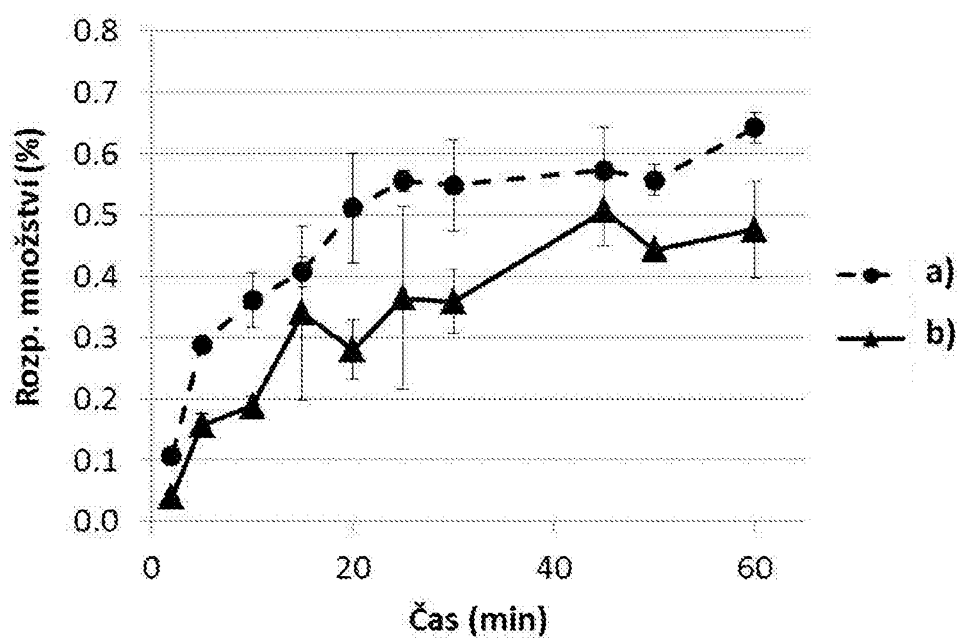
4 výkresy



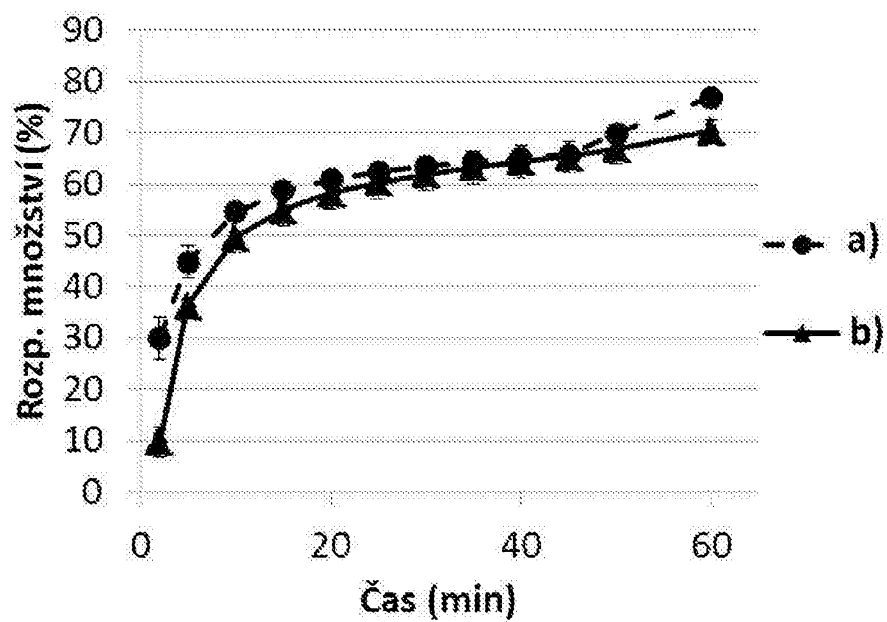
Obr. 1



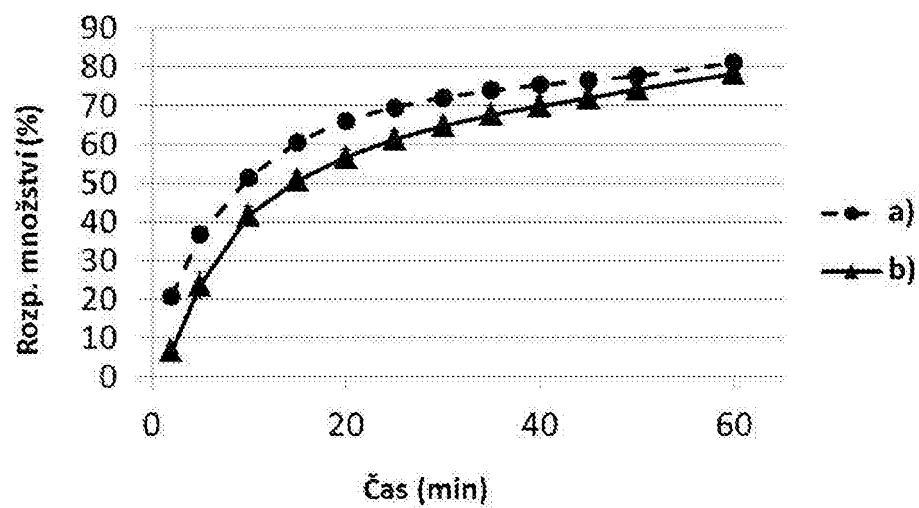
Obr. 2



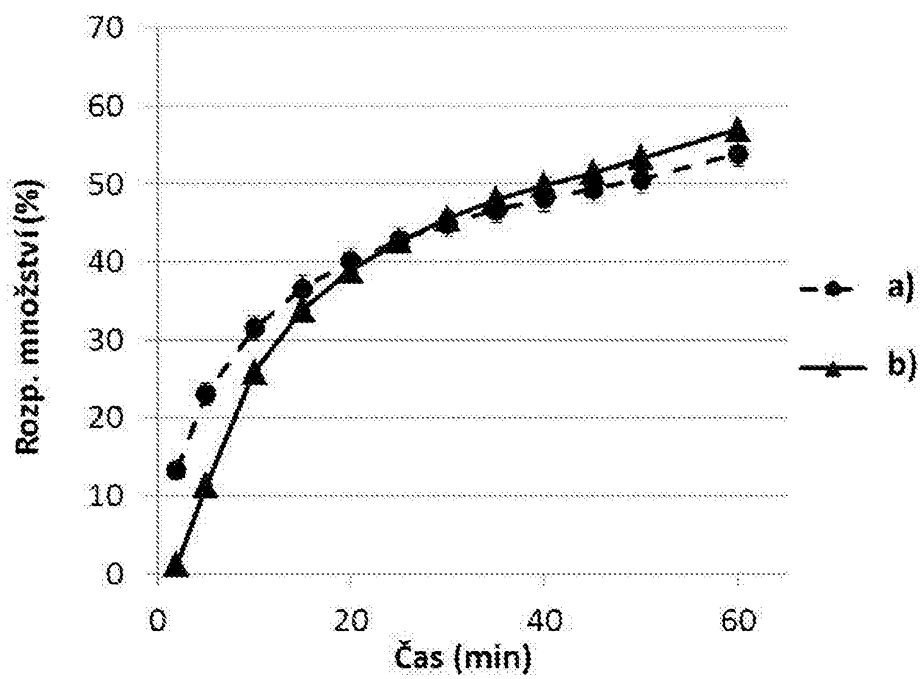
Obr. 3



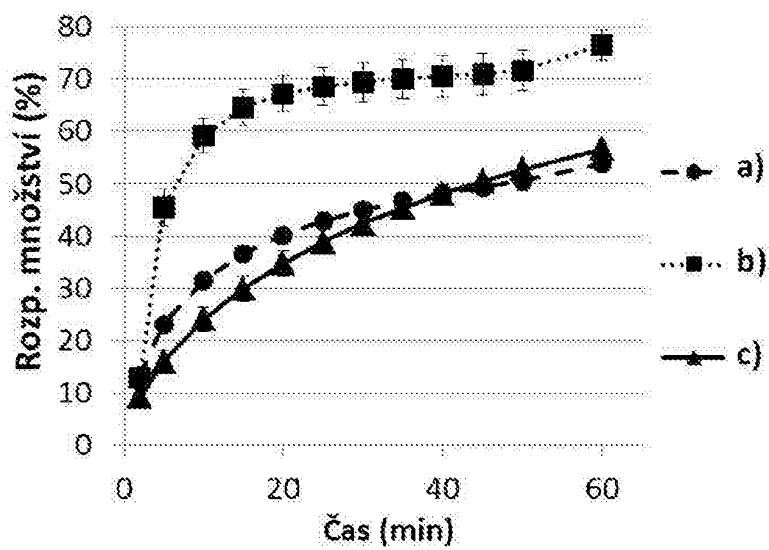
Obr. 4



Obr. 5



Obr. 6



Obr. 7