

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu

26356

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 45/08 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2013-27804**

(22) Přihlášeno: **18.04.2013**

(47) Zapsáno: **20.01.2014**

(73) Majitel:
Zentiva, k.s., Praha - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Sedmak Gregor, 1291 Skofljica, SI
Davis Dita, Quinton, Birmingham, GB
Ridvan Luděk, Praha - Hostivař, CZ
Král Vladimír, Praha, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman Patentová, známková a
advokátní kancelář, Ing. Jana Fuchsová,
Vinohradská 37, Praha 2, 12000

(54) Název užitného vzoru:
**Stabilizovaná kompozice s amorfním
ticagrelorem**

CZ 26356 U1

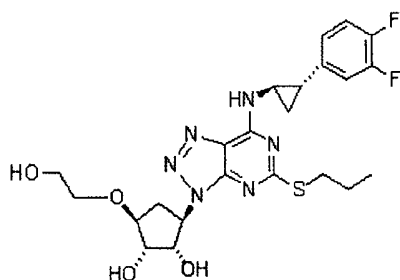
Stabilizovaná kompozice s amorfním ticagrelor

Oblast techniky

Tento užitný vzor se týká pevné orální farmaceutické formulace obsahující amorfni ticagrelor a alespoň jednu další farmaceutickou složku, která stabilizuje použitý amorfni ticagrelor.

5 Dosavadní stav techniky

Ticagrelor s chemickým názvem (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenyl)cyklopropyl]amino]-5-(propylthio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyethoxy)-1,2-cyklopentandiol) a vzorcem I je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s akutním koronárním syndromem včetně pacientů léčených a pacientů, kteří byli ošetřeni perkutánní koronární intervencí (PCI) nebo po koronárním arteriálním bypassu (CABG).



(I)

Ticagrelor byl specificky popsán v WO 0034283 zabývajícím se také způsobem přípravy a použitím ticagreloru. V pozdější přihlášce WO 2001/092262 jsou popsány jednotlivé polymorfni formy I-IV, forma amorfni, přípravy těchto forem i jejich použití ve farmaceutické kompozici. Pro přípravu farmaceutické kompozice jsou nicméně v této přihlášce přednostně využívány krystalické formy neboť je známo, že amorfni forma je méně stabilní než forma krystalická a vyšší je v amorfni formě zpravidla i obsah nečistot.

Z přihlášky WO 2011067571 jsou známy kokrystaly s různými koformery jako je kyselina glykolová, salicylová, jantarová, malonová nebo kyselina 4-hydroxy-3-methoxybenzenkarboxylová.

Farmaceutická kompozice byla popsána v WO 2008/024044 a WO 2008/024045. V příkladech jsou uvedeny formulace s krystalickou formou II a III a nejméně jedním plnivem, nejméně jedním pojivem, alespoň jednou kluznou látkou a rozvolňovadlem. Popsané kompozice obsahují více jak 50% aktivní složky (ticagreloru) a jsou připraveny vlhkou granulací.

Farmaceutické formulace s definovanou velikostí částic je popsána v přihlášce WO 2011/076749.

Podstata technického řešení

Toto technické řešení se týká pevné orální farmaceutické kompozice obsahující amorfni ticagrelor a alespoň jednu další farmaceutickou složku, která stabilizuje použitý amorfni ticagrelor. Poměr amorfniho ticagreloru v pevném roztoku k množství stabilizující látky je v poměru 1:1 až 1:2,5. Ve výhodných provedeních je množství amorfniho ticagreloru k množství polymerní matrice 90 mg ku 90 mg, 90 mg ku 150 mg, 90 mg ku 180 mg nebo 90 mg ku 225 mg.

Je známo, že účinné látky v amorfni formě jsou lépe rozpustné, respektive se rychleji rozpouštějí než ve formě krystalické. Výhodnost použití amorfni formy oproti formě krystalické je obzvláště patrná v případech méně rozpustných látek, jako je například ticagrelor.

Použití farmaceutické formulace obsahující amorfni ticagrelor jako účinnou látku je v porovnání s formulací s krystalickou formou výhodné tím, že amorfni forma se rychleji rozpouští, což je důležitý faktor pro biologickou dostupnost dané látky v těle. Proto existuje stálá potřeba pro

zvýšení jeho rozpustnosti a jednou z možností jak zvýšit rozpustnost ticagreloru je jeho příprava v amorfnní formě.

Ticagrelor má relativně nízkou teplotu skelného přechodu (45 až 50 °C) a proto snadno podléhá rekrystalizaci za běžných podmínek skladování. Z těchto důvodů je nanejvýš výhodné stabilizovat amorfnní formu ticagreloru a zabránit tak jeho rekrystalizaci.

Amorfnní forma ticagreloru může být stabilizována smícháním ticagreloru s druhou látkou, která sníží mobilitu molekul ticagreloru a tím zabrání jeho rekrystalizaci.

Jedním typem těchto druhých látek jsou polymery - hydrofilní i hydrofóbní. Typickými příklady ve vodě rozpustných polymerů, které stabilizují amorfnní ticagrelor mohou být povidon, kopovidon. Hypromelosa, hydroxypropyl celuloza, polyvinyl kaprolaktam-polyvinyl acetát-polyetylen glykol graft kopolymer (SoluplusTM), polyvinyl alkohol a podobné. Příklady ve vodě nerozpustných polymerů, které stabilizují amorfnní ticagrelor mohou být methylceluloza, ethylceluloza, polymethakryláty, ftaláty hypromelosy, jantarát-acetát hypromelosy, acetáty ftaláty celulosy, karboxymethyl ethylceluloza a krosopovidon.

Dalším druhem látek, které lze využít ke stabilizaci amorfnního ticagreloru jsou anorganické oxidy s větším specifickým povrchem. Vhodnými příklady mohou být oxid křemičitý, oxid titaničitý, oxid zinečnatý, křemičitan vápenatý, oxid hlinitý, křemičitan hořečnatohlinitý, bentonit, attapulgit, kaolin, zeolity nebo jiná molekulová síta.

Třetím typem druhých látek ke stabilizaci amorfnního ticagreloru jsou karbohydráty. Vhodnými zástupci mohou být například laktóza, rafinóza, sukrosa, trehalóza, maltóza, dextran, maltodextrin a cykloextriny α -, β - a γ -.

Příprava kompozice s amorfnním ticagrelorem

Pro přípravu stabilní amorfnní formy ticagreloru existují postupy s použitím rozpouštědla a procesy bez užití rozpouštědla. Společným rysem postupů s použitím rozpouštědla je rozpuštění aktivní složky v rozpouštědle nebo jejich směsi. Rozpouštědlem mohou být voda nebo jakékoliv organické rozpouštědlo vybrané například z metanolu, etanolu, ethylacetátu, isopropanolu, acetone, dichlormetanu, tetrahydrofuranu aj. V dalším kroku je přidána druhá látka ke stabilizaci amorfnního ticagreloru za tvorby roztoku nebo suspence a rozpouštědlo je rychle odstraněno. Konkrétními příklady procesů k přípravě kompozice s amorfnním ticagrelorem ve stabilizované formě jsou například electrospining, sprejové sušení, mrazivé sušení, fluidní granulace s ložem nebo použití rotačního výparníku k odstranění rozpouštědla.

Při přípravě postupem bez rozpouštědla je amorfnní ticagrelor smíchán přímo druhou látkou, která stabilizuje amorfnní ticagrelor a směs je tavena. Obvykle je tavenina zahřívána na 20 až 40 °C nad teplotu skelného přechodu, aby byla snížena viskozita systému do té míry, kdy je možné se systémem dobře pracovat a tavenina je následně zchlazena. Příklady těchto postupů mohou být Hot melt extruze, hot melt granulace ve vysokoobrátkovém mixéru, melt granulace bez rozpouštědla ve fluidním granulátoru a jiné.

Druhá složka ke stabilizaci amorfnního ticagreloru

Technické řešení se zabývá pevnou farmaceutickou kompozicí obsahující amorfnní ticagrelor a alespoň jednu další farmaceutickou složku, která stabilizuje použitý amorfnní ticagrelor. Takováto kompozice obvykle dále obsahuje alespoň jedno plnivo, přičemž upřednostňovány jsou převážně plniva ve vodě rozpustná. Vhodnými plnivy mohou být monosacharidy, oligosacharidy a cukerné alkoholy jako glukosa, fruktosa, sacharosa, monohydrát laktosy, bezvodá laktosa, rafinosa, isomaltosa, trehalosa, dextráty, manitol, erythritol, sorbitol, maltitol, xylitol, laktitol, stlačitelné cukry a dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, případně jejich směsi. Preferovány jsou laktosy, manitol a xylitol.

Kompozice obsahující amorfnní ticagrelor a alespoň jednu další složku, která stabilizuje amorfnní ticagrelor obvykle dále obsahuje pojivo. Vhodnými pojivy mohou být povidon, kopovidon, práš-

ková, krystalická nebo mikrokrytalická celuloza, silikonovaná mikrokrytalická celuloza, celulozové deriváty jako je hydroxymethylceluloza, hydroxyethylceluloza, a hydroxypropylmethylceluloza, škrob, předželatinovaný škrob, polymethakryláty a jejich směsi. Přednostně jsou jako
 5 pojiva vybírány hydroxypropylceluloza a maltóza. Kompozice s amorfním ticagrelorom výhodně obsahují 0,5 až 30 % hmotn. pojiva, lépe 1 až 7 % hmotn. pojiva a nejvýhodněji 2 až 4 % hmotn. pojiva.

Kompozice obsahující amorfni ticagrelor a alespoň jednu další složku, která stabilizuje amorfni ticagrelor, případně dále obsahuje tenzid. Vhodné tenzidy jsou např. anionaktivní, kationaktivní, amfolytické a nebo neionogenní tenzidy jako je sodná sůl laurylsulfátu, cetrimid, N-dodecyl-
 10 N,N-dimethyl-betain, polysorbáty (např. Tweens R), poloxamery a jejich směsi. Přednost je dávana především sodné soli laurylsulfátu. Kompozice s amorfním ticagrelorom výhodně obsahují 0, 1 až 4 % hmotn. tenzidu, nejvýhodněji 0, 5 až 2 % hmotn. tenzidu.

Kompozice obsahující amorfni ticagrelor a alespoň jednu další složku, která stabilizuje amorfni ticagrelor, obvykle dále obsahuje kluznou látku a/nebo antiadhezivní látku. Tyto látky mohou být
 15 vybrány z řady stearát hořečnatý, kyselina stearová, hydrogenovaný rostlinný olej, hydrogenovaný ricinový olej, talek, stearyl fumarát sodný, koloidní oxid křemičitý, trisilikát hořečnatý a jejich směsi. Nejčastěji jsou vybírány kyselina stearová, stearát hořečnatý, sodná sůl stearyl fumarátu a koloidní oxid křemičitý.

Tablety a/nebo kapsle obsahující amorfni ticagrelor a alespoň jednu další složku, která stabilizuje amorfni ticagrelor mohou být výhodně potaženy jakýmkoli vhodným potahem. Vhodná
 20 potahová látka pro potah tablet ticagreloru se volí např. z methylcelulosity, hydroxypropylmethylcelulosity, hydroxypropylcelulosity, polymerů kyseliny akrylové, ethylcelulosity, acetátu ftalátu celulosity, ftalátu polyvinylacetátu, ftalátu hydroxypropyl methylcelulosity, polyvinylalkoholu, sodné soli karboxymethylcelulosity, acetátu celulosity, želatiny, kopolymerů methakrylové kyseliny, polyethylen glykolu, šelaku, sacharosy, oxidu titaničitého a karnaubového vosku. Přednost je dávana polyethylenglykolu, hydroxypropylmethyl celulosity a polyvinylalkoholu.

Příklady provedení

Příklad 1- elektrospining tablety

	1A	1B	1C	1D
Ticagrelor	90,00	90,00	90,00	90,00
Povidon	90,00	180,00		
Soluplus			90,00	180,00
Manitol	117,00			27,00
Laktosa monohydrát		27,00	117,00	
Stearát hořečnatý	3,00		3,00	
Sodná sůl stearyl fumarátu		3,00		3,00
Celkem (mg)	300,00	300,00	300,00	300,00

30 Amorfni ticagrelor a povidon nebo soluplus jsou rozpuštěny v ethanolu. Roztok je zpracován s použitím elektrospiningu k získání amorfniho ticagreloru spolu s druhou složkou, která stabilizuje amorfni ticagrelor. Získaný materiál je následně smíchán buď s manitolem nebo laktosou a stearátem hořečnatým nebo sodnou solí stearyl fumarátu a komprimovány do formy tablet.

Příklad 2- elektrospinning kapsle

	2A	2B	2C
Ticagrelor	90,00	90,00	90,00
Povidon	150,00		
Soluplus		225,00	150,00
Celkem (mg)	240,00	315,00	240,00

- Amorfní ticagrelor a povidon nebo soluplus jsou rozpuštěny v ethanolu. Roztok je zpracován s použitím elektrospinningu k získání amorfního ticagreloru spolu s druhou složkou, která stabilizuje amorfní ticagrelor. Získaný materiál je následně umístěn do tvrdé želatinové kapsle.

Příklad 3- Sprejové sušení

	3A	3B	3C	3D	3E	3F	3G	3H
Ticagrelor	90,00	90,00	90,00	90,00	90,00	90,00	90,00	90,00
Povidon	180,00							
Oxid křemičitý		180,00						
Hypromelosa			180,00					
Soluplus				180,00				
Jantarát-acetát hypromelosy					180,00			
Kopolymer kyseliny metakrylové typ A						180,00		
Maltodextrin							180,00	
Beta cyklodextrin								180,00
Manitol	127,00	127,00	127,00	127,00	127,00	127,00	127,00	127,00
Stearát hořečnatý	3,00		3,00		3,00		3,00	
Sodná sůl stearyl-fumarátu		3,00		3,00		3,00		3,00
Celkem (mg)	400,00	400,00	400,00	400,00	400,00	400,00	400,00	400,00

- Amorfní ticagrelor a povidon nebo oxid křemičitý nebo hypromelosa nebo Jantarát-acetát hypromelosy nebo kopolymer kyseliny metakrylové typ A nebo maltodextrin nebo beta cyklodextrin jsou smíchány s metanolem nebo směsí metanol/voda k získání roztoku nebo suspenze. Roztok nebo suspenze je sprejově sušena k získání amorfního ticagreloru spolu s druhou složkou, která stabilizuje amorfní ticagrelor. Vysušený materiál je následně smíchán s manitolem a buď stearátem hořečnatým nebo sodnou solí stearyl-fumarátu a vložen do tvrdé želatinové kapsle.

NÁROKY NA OCHRANU

1. Pevná orální farmaceutická formulace obsahující amorfni ticagrelor, **vyznačující se tím**, že obsahuje nejméně jednu druhou složku ke stabilizaci amorfniho ticagreloru, kterou je polymerní matrice vybraná z hydroxypropyl methyl celulosy, polyvinylpyrrolidonu nebo ko-
5 polymeru polyvinyl kaprolaktam-polyvinyl acetát-polyetylglykolu.
2. Formulace podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že množství amorfniho ticagreloru k množství polymerní matrice je 90 mg ku 90 mg, 90 mg ku 150 mg, 90 mg ku 180 mg nebo 90 mg ku 225 mg.
3. Formulace podle nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje alespoň
10 jedno plnivo vybrané z řady glukosa, fruktosa, sacharosa, monohydrát laktosy, bezvodá laktosa, rafinosa, isomaltosa, trehalosa, dextráty, manitol, erythritol, sorbitol, maltitol, xylitol, laktitol, stlačitelné cukry a dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, případně jejich směsi, přičemž výhodně jsou použity laktóza, manitol nebo xylitol.
4. Formulace podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že
15 dále obsahuje alespoň jedno pojivo vybrané z řady povidon, kopovidon, prášková, krystalická nebo mikrokrytalická celuloza, silikonovaná mikrokrytalická celuloza, celulosové deriváty jako je hydroxymethylceluloza, hydroxyethylceluloza, a hydroxypropylmethylceluloza, škrob, předželatinovaný škrob, polymethakryláty, případně jejich směsi, přičemž výhodně jsou použity hydropropylceluloza nebo maltosa.
- 20 5. Formulace podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že případně dále obsahuje alespoň jeden tenzid vybraný z řady sodná sůl laurylsulfátu, cetrimid. N-dodecyl-N,N-dimethyl-betain, polysorbáty, poloxamery, případně jejich směsi, přičemž přednostně je využívána sodná sůl laurylsulfátu.
- 25 6. Formulace podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje alespoň jednu kluznou látku a/nebo antiadhezivní látku vybranou z řady stearát hořečnatý, kyselina stearová, hydrogenovaný rostlinný olej, hydrogenovaný ricinový olej, talek, stearylumarát sodný, koloidní oxid křemičitý, trisilikát hořečnatý, případně jejich směsi, přičemž výhodně jsou použity stearát hořečnatý nebo sodná sůl stearylumarátu.
- 30 7. Formulace podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že je opatřena potahem a potahující látka je vybrána z řady methylcelulosy, hydroxypropylmethyl celulosy, hydroxypropylcelulosy, polymerů kyseliny akrylové, ethylcelulosy, acetátu ftalátu celulosy, ftalátu polyvinylacetátu, ftalátu hydroxypropyl methylcelulosy, polyvinylalkoholu, sodné soli karboxymethylcelulosy, acetátu celulosy, želatiny, kopolymerů methakrylové kyseliny, polyethylene glykolu, šelaku, sacharosy, oxidu titaničitého a karnaubového vosku, případně
35 jejich směsi a s výhodou jsou vybrány polyetylglykol, hydroxypropylmethylceluloza nebo polyvinylalkohol.
8. Formulace podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že je ve formě tablet nebo kapslí.