

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 65985 B1

(51) Int.Cl.

C07D 305/14 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

- (21) Заявителски № 107764
(22) Заявено на 25.04.2003
(24) Начало на действие
на патента от: 19.10.2001

Приоритетни данни

(31) 343615 (32) 31.10.2000 (33) PL

- (41) Публикувана заявка в
бюлетин № 7 на 30.07.2004
(45) Отпечатано на 31.08.2010
(46) Публикувано в бюлетин № 8
на 31.08.2010
(56) Информационни източници:
PL 176826; PL 169372

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
WARSZAWSKIE ZAKLADY FARMACEUTY-
CZNE "POLFA" SPOLKA, 01-207 WARSZAWA,
AKCYJNA, UL KAROLKOWA 22/24; INSTYTUT
CHEMII ORGANICZNEJ PAN, 01-244
WARSZAWA, UL KASPRZAKA 44/52;
AKADEMIA MEDYCZNA, 80-416 GDANSK,
UL. GEN. J. HALLERA 107 (PL)

(72) Изобретател(и):
Malgorzata Znitowska
80-772 Gdansk
Wladyslaw Karas
03-580 Warszawa
Zdzislaw Mroczek
01-315 Warszawa
Andrzej Tyrala
01-493 Warszawa
Iwona Czarnecka
03-133 Warszawa (PL)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п. к. 728

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/ PL2001000082, 19.10.2001

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO2002/036582, 10.05.2002

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА СТАБИЛНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА НА ПАКЛИТАКСЕЛ

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на стабилна фармацевтичната форма на а паклитаксел с формула I. Съгласно изобретението, методът се състои в разтваряне на кристалния паклитаксел в неутр алел органичен разтворител, избран от групата, съдържаща ацетонитрил, диоксан, етанол, или смес от тези разтворители, с възможно добавяне на вода, при условие, че съдържанието на отделните разтворител и в сместа е от 5 до 95%, а на водата е от 0 до 60%. Полученият разтвор по възможност се филтрува, замразява се, и разтворителите се отделят чрез сублимация при понижено налягане и при ниска температу ра. След това препаратът се разпределя в дози при условия, осигуряващи неговата стерилност.

4 претенции, 3 фигури

BG 65985 B1

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА СТАБИЛНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА НА ПАКЛИТАКСЕЛ

Област на техниката

Изобретението се отнася до метод за получаване на стабилна фармацевтична форма на противораково лекарство, включваща единствено, или в допълнение с други активни вещества, химическото съединение неразтворимо във вода, наречено паклитаксел, представено чрез фигура 1.

Предшестващо състояние на техниката

Паклитакселът от фигура 1 е известно химическо съединение, изолирано от кората на дървото *Taxus brevifolia* или получено чрез химическа синтеза. Това съединение се използва в медицината при лечение на злокачествени тумори, устойчиви на други методи от терапията (Slichenmyer WJ, Von Hoff DD. New natural products in cancer chemotherapy, J. Clin. Pharmacol. 1990; 30: 770-88, Rowinsky EK et al. Taxol: a novel investigational antimicrotubule agent, J. Natl. Cancer Inst. 1990; 82: 1247-59, Long HJ, Paclitaxel (Taxol); a novel anticancer chemotherapeutic drug. Mayo Clin. Proc. 1994; 69: Donehower RC. Paclitaxel (Taxol), N. Engl. J. Med. 1995, 332: and other papers).

В раковата терапия, паклитакселът се поставя интравенозно, поради това е необходимо да се направят разтвори с подходяща концентрация в биосъвместими разтворителни системи.

Много слабата разтворимост на паклитаксела във вода прави невъзможно неговото директно прилагане по класически начин, обикновено се използват инфузионни флуиди. Затова, досега единствено използваните търговски форми на фармацевтични препарати, съдържащи паклитаксел са "алкални" разтвори на това вещество в смес с полярен разтворител и повърхностно активно вещество, които не могат да бъдат инжектирани на пациента директно, но само след предшестващо разреждане с инфузионен флуид.

Най-добрата известна двукомпонентна разтворителна система, използвана за получаване на "алкалните" разтвори на паклитаксел е смес на полиетоксилирано рициново масло, известно

под търговското наименование Cremophor EL, и етилов алкохол. Характерната черта на тези разтвори е, че след като бъдат разредени с инфузионен флуид те могат да се утаят. Освен това, химическата стабилност на паклитаксела в такива разтвори е ниска. Вече след 2 месеца съхраняване при температура 25°C, се наблюдава 10 % редукия на съдържанието на активното вещество, и след 22 месеца съдържанието на паклитаксел е само 67 % от неговото начално количество. Скоростта на разлагане при повишени температури е значително по-висока. Нестабилността на паклитаксела в такива разтвори и свързана с химическите свойства на Cremophor EL и присъствието даже на малко количество вода в етиловия алкохол. Очевидно е, че такъв препарат има много ограничени приложения и неговото прилагане спрямо пациент включва реален риск, който произтича от прилагането на твърде малка доза от лекарството, на което се дължи неговото разлагане.

В PL 176826 се предлага процедура частично отстраняваща гореспоменатите недостатъци. Тя се състои в комплексно пречисване на търговския продукт Cremophor EL така, че да се отстранят тези химически свойства на паклитаксела, които компрометират неговата стабилност, или в прибавяне на киселина така, че да се редуцира концентрацията на разтворителя на карбоксилните аниони, засягащи стабилността на веществото, или в използване на безводен етилов алкохол. Получените по този начин разтвори са значително по-стабилни и те могат да бъдат съхранявани за по-дълъг период от време при стайна температура без очевидна загуба на активност. Обаче, след като онези разтвори се разредят с инфузионен флуид има риск от утаяване, и ето защо е необходимо да се използва уредба за инфузия, осигурена с подходящ филтър.

Обаче, горната процедура не отстранява сериозен недостатък на така получения фармацевтичен препарат, свързан с прилагането на Cremophor EL, от чието присъствие в медицински продукти, прилагани интравенозно може в някои случаи да произтече риск от анафилактичен шок (Rowinsky EK et al. Taxol: a novel investigational antimicrotubule agent, J. Natl. Cancer Inst. 1990; 82:1247-59).

Освен това, присъствието на етилов алкохол в медицински продукт, когато се употребяват режимни дози, изискващи прилагане на големи количества от лекарството, може да доведе до симптоми на отравяне.

В PL 169372, е представен метод за получаване на паклитакселови разтвори с по-големи концентрации от активното вещество, който редуцира вредното действие на Cremophor EL. Методът също позволява да се отстрани почти напълно етилов алкохол от препарата, и така да се редуцира значително вредното действие на този втори компонент от лекарството.

Техническа същност на изобретението

Неочаквано се оказва, че фармацевтичната форма, получена по метода съгласно изобретението, разрешава всички гореспоменати проблеми със стабилността на паклитакселсъдържащото лекарство и позволява да се отстранят някои вредни компоненти, използвани досега.

Съгласно настоящото изобретение, стабилната фармацевтична форма на противораковото лекарство, съдържаща паклитаксел от фигура 1, се характеризира с това, че е твърда, аморфна форма на активното вещество, с голяма повърхност, по възможност с някаква фина кристална добавка.

Съгласно изобретението, методът за получаване на стабилната фармацевтична форма на противораковото лекарство се състои в разтваряне на кристален паклитаксел в неутрален органичен разтворител, избран от групата, включваща ацетонитрил, диоксан, етанол или смес от тези разтворители, с възможно добавяне на вода, при условие, че съдържанието на индивидуалните разтворители в сместа е от порядъка на 5 до 95 %, докато съдържанието на водата е от порядъка на 0 до 60 %; произтичащият разтвор по възможност се филтрува, замразява и разтворителите се отделят чрез сублимация при понижено налягане, при ниска температура, и след това препаратът по възможност се разпределя в дози при условия, осигуряващи неговата стерилност.

За предпочитане, в метода съгласно изобретението, по възможност филтруваният разтвор на паклитаксел първо се дозира в контейнери, и след това се замразява, и разтво-

рителите се отделят чрез сублимация при понижено налягане, при ниска температура.

В метода, съгласно изобретението, разтворителят се отделя чрез сублимация, за предпочитане, извършена при температура, варираща от -60 до +50°C.

Фармацевтичната форма на противораковото лекарство, съгласно изобретението, е много стабилна химически и в същото време обилно разтворима в различни биосъвместими разтворителни системи, които правят възможно нейното прилагане спрямо пациента.

Паклитакселът, изолиран от *Taxus brevifolia* или получен чрез химическа синтеза е кристално вещество както и представено на фигура 2, чиято топлина на разтваряне в етилов алкохол е 66.6 J/g.

Неочаквано, се оказва, че веществото получено по метода съгласно изобретението, е форма, където аморфната структура, както е представена на фигура 3, преобладава и чиято топлина на разтваряне в етанол, равна на 32.4 J/g, е двукратно по-малка в сравнение с кристалната форма.

Понеже лекарството се разтваря незабавно преди неговото прилагане, няма усложнения, свързани със стабилността на така получените разтвори, докато такива усложнения се наблюдават в случая на крайната формулировка под формата на наличните "алкални" разтвори за поставяне.

Освен това, тази стабилна форма на паклитаксел не ограничава селекцията на терапевтично подходящите разтворители.

Лекарството, получено по горния начин е стабилно и може да бъде разтворено незабавно преди неговото прилагане в различни разтворителни системи, съдържащи такива компоненти като полиоксиетилен гликоли, полисорбати, полиоксиетилирани мастни киселини, етанол, фосфолипидни фракции, лецитини, емулсии масло във вода, пропилен гликол, бензилов алкохол, диметилацетамид, метилацетамид, захаридни естери и етери на мастни киселини, етилен оксиден кополимер, пропилен оксиден кополимер, натриев гликохолат, и други. Получените разтвори могат да бъдат прилагани директно или при следващо тяхно разреждане с подходящ инфузионен флуид.

Примери за изпълнение на изобретението

Изпълнението на изобретението е представено чрез следните примери.

Пример I

1500 mg паклитаксел се разтварят в 100 ml 1,4-диоксан. Полученият разтвор се стерилизира в асептични условия чрез филтруване през 0.2 microm тефлонов филтър. След това разтворът се напълва при дози от 2 ml в 20-милилитрови стерилни стъклени ампули. Ампулите са снабдени със стерилни гумени тапи за сушене чрез сублимация. Ампулите се поставят в приспособление за изсушаване чрез сублимация снабдено с приспособление за затваряне на ампулите след края на процеса на сублимационно сушене. Разтворите се замразяват при температура -40°C. Процесът на сушене се провежда при налягане 0.1 mbar с постепенно увеличаване на температурата на порцията до +30°C. След като процеса на сушене завърши, ампулите се затварят и вакуумът се редуцира. След като ампулите се изнесат от приспособлението за изсушаване чрез сублимация, те се капсулират и снабдяват със съответни етикети. Всяка ампула съдържа 30 mg паклитаксел. Лекарството, получено по този начин съдържа не повече от 380 ppm диоксан и е стабилно най-малко 3 години.

Пример II

1500 mg паклитаксел се разтварят в 80 ml 1,4-диоксан. Добавят се 20 ml вода. Полученият разтвор се стерилизира в асептични условия чрез филтруване през 0.2 microm тефлонов филтър. След това разтворът се напълва при дози от 2 ml в 20-милилитрови стерилни стъклени ампули. Ампулите са снабдени със стерилни гумени тапи за сушене чрез сублимация. Ампулите се поставят в приспособление за изсушаване чрез сублимация снабдено с приспособление за затваряне на ампулите след края на процеса на сублимационно сушене. Разтворите се замразяват при температура -40°C. Процесът на сушене се провежда при налягане 0.1 mbar с постепенно увеличаване на температурата на порцията до +30°C. След като процесът на сушене завърши, ампулите се затварят и вакуумът се редуцира. След като ампулите се изнесат от приспособлението за изсушаване чрез сублимация, те се капсулират и снабдяват със съответни етикети. Всяка ампула съдържа 30 mg паклитаксел. Лекарството, по-

лучено по този начин съдържа не повече от 380 ppm диоксан и е стабилно най-малко 3 години.

Пример III

1500 mg паклитаксел се разтварят в 50 ml

1,4-диоксан. Добавят се 50 ml вода. Полученият разтвор се стерилизира в асептични условия чрез филтруване през 0.2 microm тефлонов филтър. След това разтворът се напълва при дози от 2 ml в 20-милилитрови стерилни стъклени ампули. Ампулите са снабдени със стерилни гумени тапи за сушене чрез сублимация. Ампулите се поставят в приспособление за изсушаване чрез сублимация, снабдено с приспособление за затваряне на ампулите след края на процеса на сублимационно сушене. Разтворите се замразяват при температура -40°C. Процесът на сублимация на разтворителя се провежда при налягане 0.1 mbar с постепенно увеличаване на температурата на порцията до +30°C. След като процесът на сушене завърши, ампулите се затварят и вакуумът се редуцира. След като ампулите се изнесат от приспособлението за изсушаване чрез сублимация, те се капсулират и снабдяват със съответни етикети. Всяка ампула съдържа 30 mg паклитаксел. Лекарството, получено по този начин, съдържа не повече от 380 ppm диоксан и е стабилно най-малко 3 години.

Пример IV

30 ml етанол се добавят към 40 ml 1,4-диоксан. 1500 mg паклитаксел се разтварят в този разтворител. Добавят се 30 ml вода. Полученият разтвор се стерилизира в асептични условия чрез филтруване през 0.2 microm тефлонов филтър. След това разтворът се напълва при дози от 2 ml в 20-милилитрови стерилни стъклени ампули. Ампулите са снабдени със стерилни гумени тапи за сушене чрез сублимация. Ампулите се поставят в приспособление за изсушаване чрез сублимация, снабдено с приспособление за затваряне на ампулите след края на процеса на сублимационно сушене. Разтворите се замразяват при температура -50°C. Процесът на сушене се провежда при налягане 0.1 mbar с постепенно увеличаване на температурата на порцията до +40°C. След като процесът на сушене завърши, ампулите се затварят и вакуумът се редуцира. След като ампулите се изнесат от приспособлението за изсушаване чрез сублимация, те се капсулират и снабдяват със съответни етикети. Всяка ампула съдържа

30 mg паклитаксел. Лекарството, получено по този начин, съдържа не повече от 380 ppm диоксан, 0.5 % етанол, и е стабилно най-малко 3 години.

Пример V

5

По същия начин, както в пример 1, 1500 mg паклитаксел се разтварят, съответно, в 100 ml от различни разтворители, чийто състав е представен в таблицата по-долу:

	Ацетонитрил	1,4-диоксан	Етанол	Вода
a	5%	90%	0%	5%
b	0%	80%	10%	10%
c	10%	60%	0%	30%
d	0%	50%	20%	30%
e	10%	80%	5%	5%

Препаратите, получени като резултат от сушене чрез сублимация на разтворителите, имат аморфна форма и са стабилни 3 години.

Пример VI

25

5 ml от стерилния разтворител, включващ 1980 mg безводен етанол и 2635 mg полиоксиетилирано рициново масло се добавят към изсушеното чрез сублимация вещество, получено съгласно примери I-V. Паклитакселът се разтваря изцяло незабавно. Полученият разтвор е стабилен най-малко 2 години при температура +4°C и най-малко 3 месеца при стайна температура. Този разтвор, който е концентрат, се добавя към подходящ инфузионен флуид както е представен в пример VIII.

Пример VII

5 ml от стерилния разтворител, включващ 300 mg полисорбат 80, 3400 mg фармакопееен полиоксиетилеи гликол 300, и 1300 mg безводен етанол се добавят към изсушеното чрез сублимация вещество, получено съгласно примери I-V. Паклитакселът се разтваря изцяло незабавно. Полученият разтвор е стабилен при стайна температура най-малко 8 h. Този разтвор, който е концентрат, се добавя към подходящ инфузионен флуид, както е представен в пример VIII.

Пример VIII

Концентратът, получен в примери VI и VII се разрежда при неговото интравенозно прило-

30

35

45

жение спрямо пациента, така че да се получи крайната концентрация на паклитаксел 0.3-1.2 mg/ml. Следващите продукти се използват за разреждане: 0.9 % разтвор на натриев хлорид, 5 % глюкозен разтвор, и други инфузионни флуиди такива като разтвор на Ringer, смес от 5 % глюкозен разтвор с 0.9 % разтвор на натриев хлорид, смес от 5 % глюкозен разтвор с разтвор на Ringer, 5 % сорбитолов разтвор, 6 % декстранов разтвор, 10 % или 20 %, или 30 % емулсия масло във вода за парентерално хранене. Такива разтвори са стабилни при стайна температура най-малко 6 h, което прави възможно тяхното безопасно приложение спрямо пациента.

Пример IX

150 mg изсушено чрез сублимация вещество, получено съгласно примери I-V се добавят към 500 ml 30 % емулсия на соево масло за интравенозна инфузия. Полученият флуид се разбърква внимателно, докато паклитакселът се разтвори изцяло. Получената емулсия е стабилна при стайна температура най-малко 8 h и може да бъде давана на пациента по интравенозен път.

Патентни претенции

1. Метод за получаване на стабилна фармацевтична форма на противораковото лекарство паклитаксел, характеризира се с това, че

кристалният паклитаксел се разтваря в неутра-
лен органичен разтворител, избран от групата, съ-
държаща ацетонитрил, диоксан, етанол или смес
от тези разтворители, с възможно добавяне на
вода, при условие, че съдържанието на различ-
ните разтворители в сместа е в обхвата от 5 до 95
%, докато съдържанието на водата е в обхвата от
0 до 60 %; полученият разтвор по възможност
се филтрува, замразява и разтворителите се от-
делят чрез сублимация при понижено налягане
при ниска температура и след това препаратът по
възможност се разпределя в дози при условия,
осигуряващи неговата стерилност.

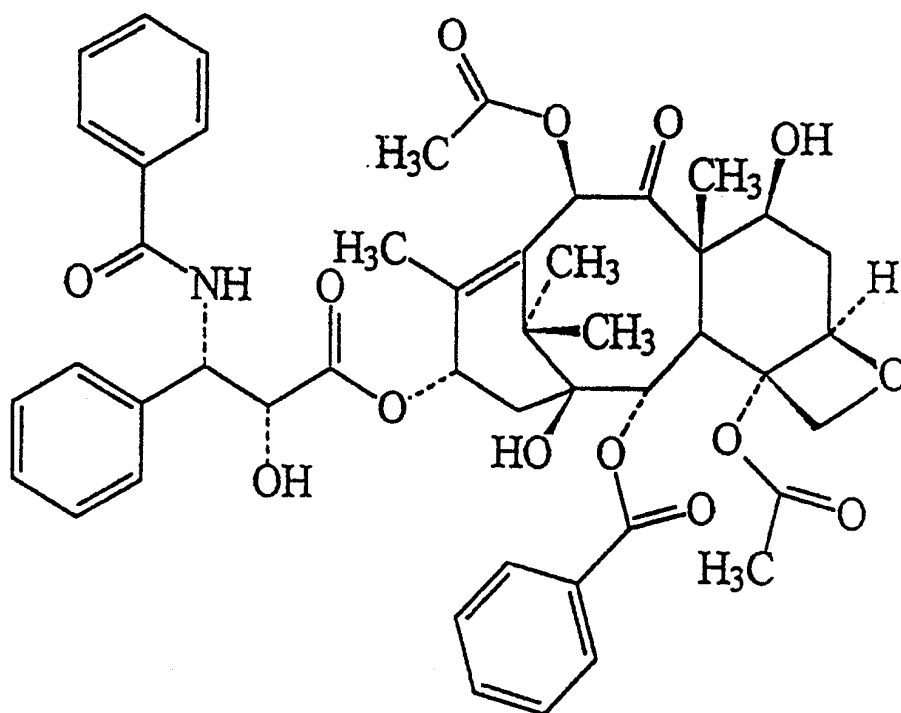
2. Метод съгласно претенция 1, характе-
ризиращ се с това, че паклитакселият разтвор, 15

филтруван през стерилизиращ филтър първо се
дозира в контейнери при асептични условия и
след това се замразява и разтворителите се от-
делят чрез сублимация при понижено налягане,
при ниска температура.

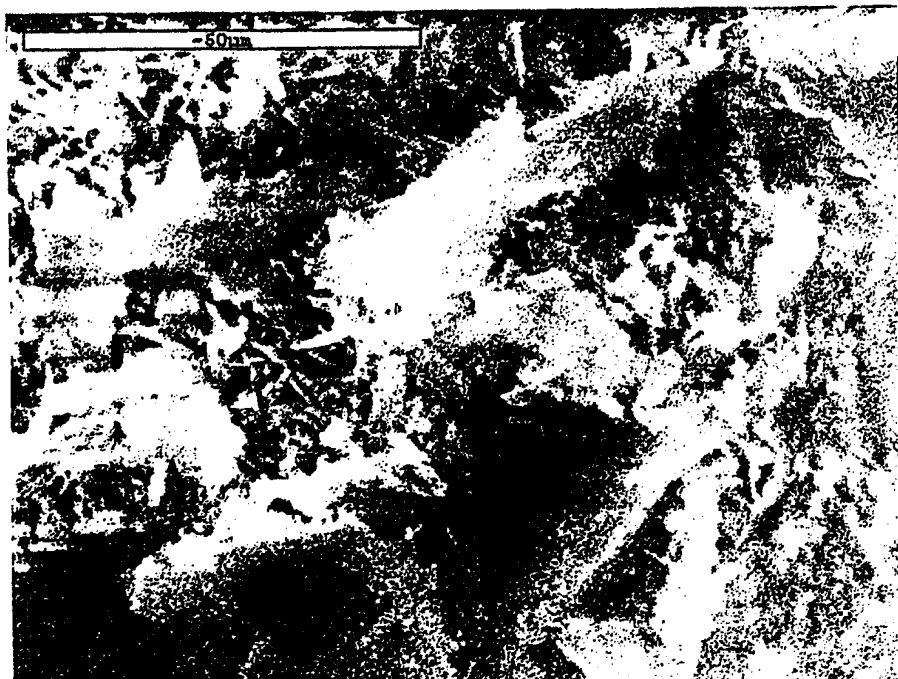
3. Метод съгласно претенция 1 или 2, ха-
рактеризиращ се с това, че отделянето на разт-
ворителя чрез сублимация се извършва при тем-
пература в обхвата от -60 до +50°C.

4. Метод съгласно претенция 1 или 2, ха-
рактеризиращ се с това, че съдържанието на раз-
личните разтворители в сместа е от 5 до 95 % и
съдържанието на вода е от 1 до 60 %.

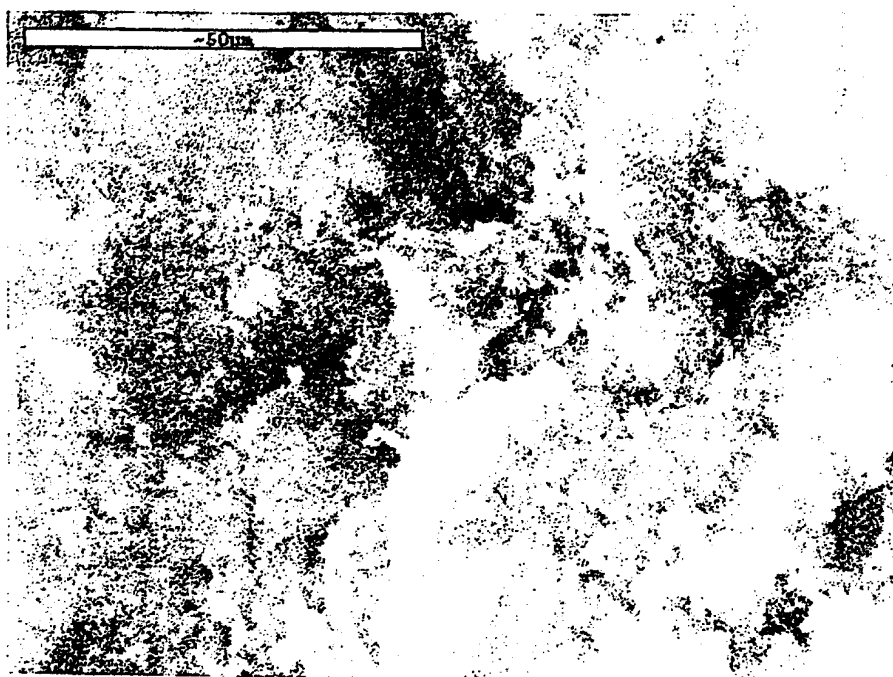
Приложение: 3 фигури



ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М. Станкова

Пор. № 66026

Тираж: 40 СР