

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **203451**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **370792**

(22) Data zgłoszenia: **25.11.2002**

(86) Data i numer zgłoszenia międzynarodowego:
25.11.2002, PCT/EP02/13252

(87) Data i numer publikacji zgłoszenia międzynarodowego:
03.07.2003, WO03/053418
PCT Gazette nr 27/03

(51) Int.Cl.

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/7064 (2006.01)

(54)

**Doustny preparat Fludara o najwyższym stopniu czystości
o szybkim uwalnianiu substancji czynnej**

(30) Pierwszeństwo:

20.12.2001,DE,10164510.4

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

30.05.2005 BUP 11/05

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

30.10.2009 WUP 10/09

(73) Uprawniony z patentu:

**BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT,Berlin,DE**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**Wolfgang Heil,Stelle,DE
Ulf Tilstam,Wezmenbeek Oppem,BE
Ralph Lipp,Berlin,DE
Johannes-Wilhelm Tack,Berlin,DE**

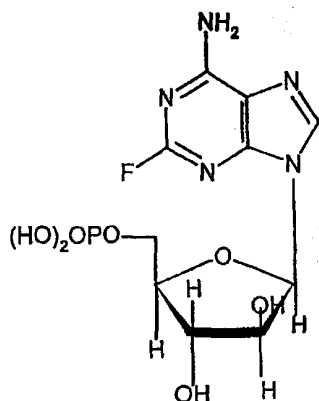
(74) Pełnomocnik:

**Alicja Piotrowicz, Rzecznik Patentowy,
Kulikowska & Kulikowski**

PL 203451 B1

Opis wynalazku

Wynalazek dotyczy szybko uwalniającego się preparatu w postaci tabletki o zawartości >99,19% czystego Fludara (Fludara o najwyższym stopniu czystości)



jako substancji czynnej przy określonym składzie zanieczyszczeń reszkowych.

Preparaty w postaci tabletek zawierające Fludara o czystości <98% są już znane. Poniżej wymienia się między innymi różne preparaty i dawki (7 Modern Pharmaceuticals, rozdziały 9 i 10, wydawcy Banker & Rhodes, 1979; Liebenann i inni, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 1981; Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition, 1976). W opisie US 3903297 przykładowo opisany jest preparat w postaci tabletki z substancji czynnej z laktozą, mikrokrystaliczną celulozą, koloidalnym dwutlenkiem krzemu i stearynianem magnezu (przykład 2). Opisana jest również przykładowo możliwość, że preparat może zawierać sodową pochodną kroskarmelozy (przykład 5). W opisie WO 00/71134 opisane są ogólnie preparaty w postaci tabletki z laktozy, mikrokrystalicznej celulozy, koloidalnego dwutlenku krzemu, sodowej pochodnej kroskarmelozy i stearynianu magnezu. Ponadto taki preparat może zawierać substancję chemoterapeutyczną.

Z opisu WO 97/40846 znane są powłoki do tabletek zawierające hydroksypropylometylocelulozę, dwutlenek tytanu i pigmenty, takie jak np. pigmenty z tlenku żelaza.

Z opisu WO 00/50423 znane są preparaty w postaci tabletek z laktozy, mikrokrystalicznej celulozy, sodowej pochodnej kroskarmelozy itp., które się szybko rozpuszczają.

W opisach 6197785, EP 1065206, EP 819430, EP 1065204 i EP 985666 opisane są preparaty w postaci tabletek do podawania doustnego, które składają się z laktozy, mikrokrystalicznej celulozy, koloidalnego dwutlenku krzemu, stearynianu magnezu, sodowej pochodnej kroskarmelozy, talku itp. Jako substancję czynną mogą zawierać między innymi Fludara.

Preparaty Fludara, które zawierają substancję czynną o czystości >99,5% i ujawniają zdefiniowany skład zanieczyszczeń substancji czynnej w preparacie, nie są dotychczas znane.

Z opisu WO 99/29710 znana jest substancja czynna Fludara o czystości >99,19%. Ale również w tym stanie techniki nie jest podany zdefiniowany skład czystego Fludara zawartego w preparacie.

Jest więc pożądane uzyskanie trwałego preparatu w postaci tabletki, który zawierałby Fludara o wysokim stopniu czystości ze zdefiniowanym stężeniem reszkowych zanieczyszczeń, który szybko rozpuszcza się i w związku z tym szybko oddaje substancję czynną.

Stwierdzono, że za pomocą preparatu w postaci tabletki, w którym substancja czynna Fludara o czystości >99,19% występuje w postaci nie-mikronizowanej, ale przesianej, o zdefiniowanym stężeniu reszkowych zanieczyszczeń, można przezwyciężyć wady znanych tabletek.

Preparat w postaci tabletki zawiera substancję czynną w ilości 5-100 korzystnie 8-75 mg, zwłaszcza 10-50 w szczególności w ilości 10-20 mg.

Jako korzystne substancje do formowania preparatu wymienia się laktozę, koloidalny dwutlenek krzemu, mikrokrystaliczną celulozę (Avicel), sodową pochodną kroskarmelozy (sodowa pochodna karboksymetylocelulozy) i stearynian magnezu.

Można jednak też stosować inne, ogólnie znane fachowcom substancje do formowania preparatów.

Substancje do formowania tabletki obejmują łączną ilość 100-250 korzystnie łączną ilość 120-200 zwłaszcza łączną ilość 130-180 mg.

Przedmiotem wynalazku jest zatem szybko uwalniający się preparat w postaci tabletki zawierający 1-100 mg substancji czynnej Fludara o czystości >99,19%, wraz z monohydratem laktozy, koloidalnym dwutlenkiem krzemu, mikrokrystaliczną celulozą (Avicel), sodową pochodną kroskarmelozy (sodowa pochodna karboksymetylocelulozy) i stearynianem magnezu, który charakteryzuje się tym, że zanieczyszczenia w Fludara nie przekraczają następującego udziału procentowego:

0,02%	2-fluoro-9-(β -D-arabinofuranozylo)-9H-puryno-6-aminy,
0,12%	6-amino-9-(5-O-fosfono- β -D-arabinofuranozylo)-9H-puryn-2-olu,
0,02%	2-fluoro-9H-puryno-6-aminy,
0,02%	6-amino-9H-puryn-2-olu,
0,05%	2-fluoro-9-(5-O-fosfono- β -D-rybofuranazylo)-9H-puryno-6-aminy,
0,1%	9-(3,5-O-difosfono- β -D-arabinofuranozylo)-2-fluoro-9H-puryno-6-aminy,
0,1%	9-(2,5-O-difosfono- β -D-arabinofuranozylo)-2-fluoro-9H-puryno-6-aminy,
0,02%	2-fluoro-9-(5-O-fosfono- β -D-arabinofuranozylo)-9H-puryno-6-aminy,
0,06%	2-etoksy-9-(5-O-fosfono- β -D-arabinofuranozylo)-9H-puryno-6-aminy,
0,02%	2-(6-amino-9H-puryn-2-ylo)-9-(5-O-fosfono- β -D-arabinofuranozylo)-9H-puryno-6-aminy i fosforanu O,O'-bis-[2-(6-amino-2-fluoro-9H-puryn-9-ylo)-5-dezoksy- α -D-arabinofuranazylo-5],
0,1%	9-(2-chloro-2-dezoksy-5-fosfono- β -D-arabinofuranozylo)-2-fluoro-9H-puryno-6-aminy i
0,1%	9-(2,5-anhydro- β -D-arabinofuranozylo)-2-fluoro-9H-puryno-6-aminy.

Korzystny jest szybko uwalniający się preparat w postaci tabletki, który zawiera 1-70,00 mg substancji czynnej Fludara o czystości >99,19% wraz z

50-100 mg monohydratu laktozy,
0,1-5 mg koloidalnego dwutlenku krzemu,
40-100 mg mikrokrystalicznej celulozy (Avicel),
1-10 mg sodowej pochodnej kroskarmelozy (sodowa pochodna karboksymetylocelulozy) i
0,5-10 mg stearynianu magnezu.

Szczególnie korzystne są szybko uwalniające się preparaty w postaci tabletki, które zawierają 1-50,00 mg substancji czynnej Fludara o czystości >99,19% wraz z

60-90 mg monohydratu laktozy,
0,5-1 mg koloidalnego dwutlenku krzemu,
50-90 mg mikrokrystalicznej celulozy (Avicel),
1,5-5 mg sodowej pochodnej kroskarmelozy (sodowa pochodna karboksymetylocelulozy) i
1-3 mg stearynianu magnezu.

W szczególności wymienia się szybko uwalniające się preparaty w postaci tabletki, które zawierają 10 mg substancji czynnej Fludara o czystości >99,19% wraz z

74,75 mg monohydratu laktozy,
0,75 mg koloidalnego dwutlenku krzemu,
60,00 mg mikrokrystalicznej celulozy (Avicel),
3,00 mg sodowej pochodnej kroskarmelozy (sodowa pochodna karboksymetylocelulozy) i
1,5-2,00 mg stearynianu magnezu.

Korzystne są również takie preparaty, które zawierają substancję czynną Fludara o czystości >99,37%.

Jeszcze bardziej korzystne są preparaty, które zawierają substancję czynną Fludara o czystości >99,57%.

W szczególności korzystne są takie preparaty, które zawierają substancję czynną Fludara o czystości >99,80%.

Korzystne są zwłaszcza takie preparaty, które zawierają substancję czynną Fludara o czystości >99,85%.

Preparaty według wynalazku przerabia się według ogólnie znanych metod na masy do wytłaczania, które następnie prasuje się na jądra tabletek. Takie jądra tabletek można ogólnie znanymi metodami zaopatrywać w powłoki. Zasadniczo można stosować wszelkie powłoki znane fachowcom. Korzystna powłoka obejmuje np. następujące składniki:

1-5 mg, korzystnie 1-3 mg, zwłaszcza 2,250 mg hydroksypropylometylocelulozy,
0,1-1 mg, korzystnie 0,1-0,8 mg, zwłaszcza 0,450 mg talku,
0,1-5 mg, korzystnie 0,1-2 mg, zwłaszcza 1,187 mg dwutlenku tytanu,
0,01-0,1 mg, korzystnie 0,01-0,05 mg, zwłaszcza 0,036 mg żółtego pigmentu z tlenku żelaza i

0,01-0,1 korzystnie 0,01-0,05 mg, zwłaszcza 0,036 mg czerwonego pigmentu z tlenku żelaza.

Powłoki te są również przedmiotem wynalazku.

Preparaty w postaci tabletki według wynalazku można stosować do wytwarzania środka leczniczego do leczenia raka.

Wynalazek obejmuje więc także zastosowanie preparatów według wynalazku do wytwarzania środka leczniczego do leczenia raka.

Następujące przykłady przedstawiają sposób wytwarzania preparatów w postaci tabletki według wynalazku zawierających najczystsza substancję Fludara oraz porównanie znanych kompozycji zawierających Fludara o czystości <98% z Fludara o czystości >99,19%.

P r z y k ł a d 1. Wytwarzanie preparatów w postaci tabletki

W celu uzyskania preparatu w postaci tabletki według wynalazku substancję czynną Fludara (fludarabinofosforan) najpierw przesiewa się i następnie wraz z monohydratem laktozy, mikrokryształiczną celulozą (Avicel) i koloidalnym dwutlenkiem krzemu przerabia się na około 30% suchą mieszaninę. Mieszaninę następnie również przesiewa się. Jakość względnie wielkość cząstek bada się za pomocą analizy sitowej. Następnie w dalszych sekwencjach mieszania do suchej mieszaniny dodaje się sukcesywnie sodową pochodną kroscarmelozy (sodowa pochodna karboksymetylocelulozy) i stearynian magnezu. Otrzymaną masę prasuje się na jądra tabletek.

Tak otrzymany preparat w postaci tabletki zawiera na przykład następujące składniki:

Fludara >99,19% najczystsza	10,00 mg
Monohydrat celulozy	74,75 mg
Koloidalny dwutlenek krzemu	0,75 mg
Mikrokryształiczna celuloza (Avicel)	60,00 mg
Sodowa pochodna kroscarmelozy	3,00 mg
(sodowa pochodna karboksymetylocelulozy)	
Stearynian magnezu	1,5-2,00 mg

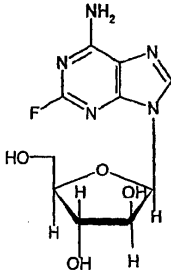
Następnie jądra tabletek lakieruje się wodną zawiesiną filmu. Taka powłoka obejmuje na przykład następujące składniki:

Hydroksypropylometyloceluloza	2,250 mg
Talk	0,450 mg
Dwutlenek tytanu	1,187 mg
Pigment z tlenku żelaza, żółty	0,036 mg
Pigment z tlenku żelaza, czerwony	0,036 mg
Łączna waga tabletki wynosi	154 mg.

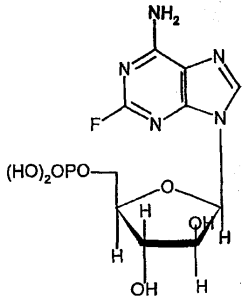
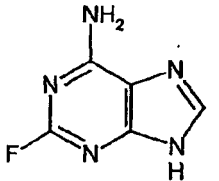
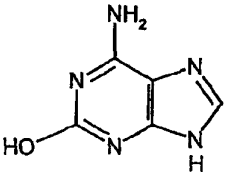
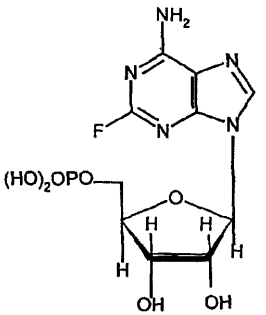
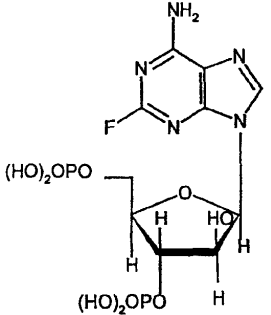
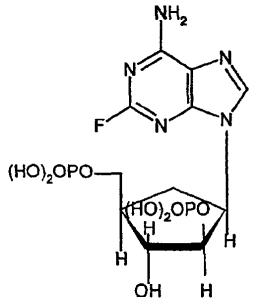
Tak otrzymane tabletki powlekane filmem można następnie poddawać dalszej obróbce. I tak tabletki powlekane filmem można np. pakować w opakowania Alu-Blister, dzięki czemu zapewnia się trwałość preparatu.

P r z y k ł a d 2. Porównanie znanego preparatu Fludara o czystości <98% (97,67%) z preparatem Fludara o czystości >99,19% względnie >99,57% i z preparatem Fludara o czystości 99,19% oczyszczonym za pomocą wymiennika jonowego.

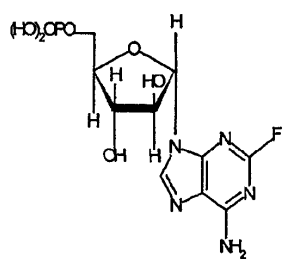
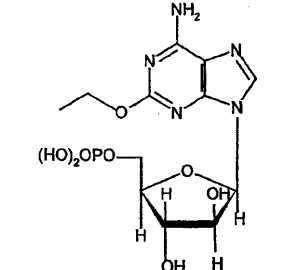
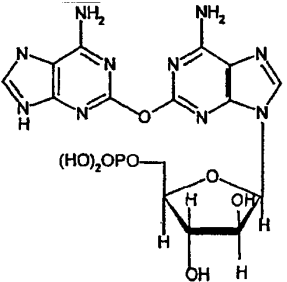
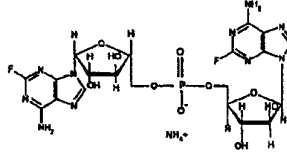
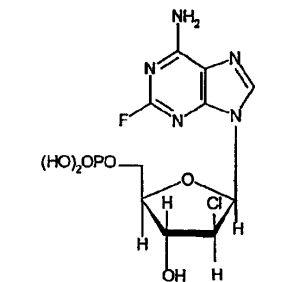
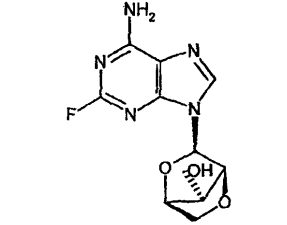
Wyniki podane są w następującej tabeli.

Związek nr	Wzór strukturalny	Nazwa chemiczna według IUPAC	Udział zanieczyszczeń [%]				
			Fludara o czystości <98%	Kolumna jonowymienna	Seria 1*	Seria 2*	Seria 3*
1		2-Fluoro-9-(β-D-arabinofuranosylo)-9H-purino-6-amina	0,14	0,01	0,02	0,01	0,01

cd. tabeli

1	2	3	4	5	6	7	8
2		6-Amino-9-(5-O-fosfono-β-D-arabinofuranozylo)-9H-puryn-2-ol	1,38	0,33	0,11	0,09	0,12
3		2-Fluoro-9H-puryno-6-amina	0,03	0,05	0,02	0,02	0,02
4		6-Amino-9H-puryn-2-ol	0,25	0,02	<0,02	0,02	<0,02
5		2-Fluoro-9-(5-O-fosfono-β-D-rybofuranosylo)-9H-puryno-6-amina	0,02	0,02	0,04	0,03	0,05
6		9-(3,5-O-difosfono-β-D-arabinofuranozylo)-2-fluoro-9H-puryno-6-amina	0,06	0,06	0,1	0,09	0,08
7		9-(2,5-O-difosfono-β-D-arabinofuranozylo)-2-fluoro-9H-puryno-6-amina	0,03	0,02	0,1	0,09	0,08

cd. tabeli

1	2	3	4	5	6	7	8
8		2-Fluoro-9-(5-O-fosfono- β -D-arabinofuranozylo)-9H-puryno-6-amina	0,02	0,01	<0,02	<0,02	<0,02
9		2-Etoksy-9-(5-O-fosfono- β -D-arabinofuranozylo)-9H-puryno-6-amina	0,26	0,02	0,06	0,01	0,01
10		2-(6-Amino-9H-purin-2-yl)-9-(5-O-fosfono- β -D-arabinofuranozylo)-9H-puryno-6-amina	0,05	0,14	0,02	0,02	0,02
11		sól amonowa fosforanu O,O'-bis-[2-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-yl)-5-dezoksy- α -D-arabinofuranozylo-5]					
12		9-(2-Chloro-2-dezoksy-5-fosfono- β -D-arabinofuranozylo)-2-fluoro-9H-puryno-6-amina	0,05	0,01	0,06	0,03	0,1
13		9-(2,5-Anhydro- β -D-arabinofuranozylo)-2-fluoro-9H-puryno-6-amina	0,04	0,12	0,06	0,03	0,1
% Zanieczyszczeń - łącznie			2,33	0,81	<0,63	<0,43	<0,63
% Czystości			97,67	99,19	>99,37	>99,57	>99,37

* Fludara o najwyższym stopniu czystości

Wyniki wskazują, że preparat z handlowego Fludara (najwyżej 97,67% Fludara) albo preparat z Fludara oczyszczonego na wymienniku jonowym (najwyżej 99,19% Fludara) wykazują wyraźnie więcej stanowiących zanieczyszczenia produktów ubocznych, niż występujące w preparatach według wynalazku Fludara o najwyższym stopniu czystości (>99,37% do 99,57% Fludara).

Przy użyciu znanych sposobów oczyszczania, takich jak bardzo skuteczna chromatografia jonowymienna, można uzyskać tylko dość mierny stopień czystości.

Preparaty Fludara według wynalazku zawierają uwolnioną poprzez sól sodową substancję Fludara o najwyższym stopniu czystości, co zostało już opisane w opisie WO 99/29710. Jeszcze wyższy stopień czystości Fludara można osiągnąć poprzez sól potasową (99,8%) albo poprzez sól litową (99,85%).

Zastrzeżenia patentowe

1. Szybko uwalniający się preparat w postaci tabletki, zawierający 1-100 mg substancji czynnej Fludara o czystości >99,19%, wraz z monohydratem laktozy, koloidalnym dwutlenkiem krzemu, mikrokrystaliczną celulozą (Avicel), sodową pochodną kroskarmelozy (sodowa pochodna karboksymetylocelulozy) i stearynianem magnezu, **znamienny tym**, że zanieczyszczenia w Fludara nie przekraczają następującego udziału procentowego:

- 0,02% 2-fluoro-9-(β -D-arabinofuranozylo)-9H-puryno-6-aminy.
- 0,12% 6-amino-9-(5-O-fosfono- β -D-arabinofuranozylo)-9H-puryn-2-olu.
- 0,02% 2-fluoro-9H-puryno-6-aminy,
- 0,02% 6-amino-9H-puryn-2-olu,
- 0,05% 2-fluoro-9-(5-O-fosfono- β -D-rybofuranazylo)-9H-puryno-6-aminy.
- 0,1% 9-(3,5-O-difosfono- β -D-arabinofuranozylo)-2-fluoro-9H-puryno-6-aminy,
- 0,1% 9-(2,5-O-difosfono- β -D-arabinofuranozylo)-2-fluoro-9H-puryno-6-aminy,
- 0,02% 2-fluoro-9-(5-O-fosfono- β -D-arabinofuranozylo)-9H-puryno-6-aminy,
- 0,06% 2-etoksy-9-(5-O-fosfono- β -D-arabinofuranozylo)-9H-puryno-6-aminy,
- 0,02% 2-(6-amino-9H-puryn-2-ylo)-9-(5-O-fosfono- β -D-rabinofuranozylo)-9H-puryno-6-aminy i fosforanu O,O'-bis-[2-(6-amino-2-fluoro-9H-puryn-9-ylo)-5-dezoksy- α -D-arabinofuranazylo-5],
- 0,1% 9-(2-chloro-2-dezoksy-5-fosfono- β -D-arabinofuranozylo)-2-fluoro-9H-puryno-6-aminy i
- 0,1% 9-(2,5-anhydro- β -D-arabinofuranozylo)-2-fluoro-9H-puryno-6-aminy.

2. Szybko uwalniający się preparat w postaci tabletki według zastrz. 1, **znamienny tym**, że zawiera 1-70 mg substancji czynnej Fludara o czystości >99,19% wraz z

- 50-100 mg monohydratu laktozy,
- 0,1-5 mg koloidalnego dwutlenku krzemu,
- 40-100 mg mikrokrystalicznej celulozy (Avicel),
- 1-10 mg sodowej pochodnej kroskarmelozy (sodowa pochodna karboksymetylocelulozy) i
- 0,5-10 mg stearynianu magnezu.

3. Szybko uwalniający się preparat w postaci tabletki według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że zawiera 1-50 mg substancji czynnej Fludara o czystości >99,19% wraz z

- 60-90 mg monohydratu laktozy,
- 0,5-1 mg koloidalnego dwutlenku krzemu,
- 50-90 mg mikrokrystalicznej celulozy (Avicel),
- 1,5-5 mg sodowej pochodnej kroskarmelozy (sodowa pochodna karboksymetylocelulozy) i
- 1-3 mg stearynianu magnezu.

4. Szybko uwalniający się preparat w postaci tabletki według któregokolwiek z zastrz. 1 do 3, **znamienny tym**, że zawiera 10 mg substancji czynnej Fludara o czystości >99,19% wraz z

- 74,75 mg monohydratu laktozy,
- 0,75 mg koloidalnego dwutlenku krzemu,
- 60,00 mg mikrokrystalicznej celulozy (Avicel),
- 3,00 mg sodowej pochodnej kroskarmelozy (sodowa pochodna karboksymetylocelulozy) i
- 1,5-2,00 mg stearynianu magnezu.

5. Szybko uwalniający się preparat w postaci tabletki według któregokolwiek z zastrz. 1 do 4, **znamienny tym**, że zawiera substancję czynną Fludara o czystości >99,37%.

6. Szybko uwalniający się preparat w postaci tabletki według któregośkolwiek z zastrz. 1 do 5, **znamienny tym**, że zawiera substancję czynną Fludara o czystości >99,57%.

7. Szybko uwalniający się preparat w postaci tabletki według któregośkolwiek z zastrz. 1 do 6, **znamienny tym**, że zawiera substancję czynną Fludara o czystości >99,80%.

8. Szybko uwalniający się preparat w postaci tabletki według któregośkolwiek z zastrz. 1 do 7, **znamienny tym**, że zawiera substancję czynną Fludara o czystości >99,85%.

9. Szybko uwalniający się preparat w postaci tabletki według któregośkolwiek z zastrz. 1 do 8, **znamienny tym**, że jądra tabletek otoczone są powłoką składającą się z następujących składników:

1-5 mg hydroksypropylometylocelulozy.

0,1-1 mg talku,

0,1-5 mg dwutlenku tytanu,

0,01-0,1 mg żółtego pigmentu z tlenku żelaza i

0,01-0,1 mg czerwonego pigmentu z tlenku żelaza.

10. Szybko uwalniający się preparat w postaci tabletki według któregośkolwiek z zastrz. 1 do 9, **znamienny tym**, że jądra tabletek otoczone są powłoką składającą się z następujących składników:

1-3 mg hydroksypropylometylocelulozy,

0,1-0,8 mg talku,

0,1-2 mg dwutlenku tytanu,

0,01-0,05 mg żółtego pigmentu z tlenku żelaza i

0,01-0,05 mg czerwonego pigmentu z tlenku żelaza.

11. Szybko uwalniający się preparat w postaci tabletki według któregośkolwiek z zastrz. 1 do 10, **znamienny tym**, że jądra tabletek otoczone są powłoką składającą się z następujących składników:

2,250 mg hydroksypropylometylocelulozy,

0,450 mg talku,

1,187 mg dwutlenku tytanu,

0,036 mg żółtego pigmentu z tlenku żelaza i

0,036 mg czerwonego pigmentu z tlenku żelaza.

12. Zastosowanie preparatu w postaci tabletki z zastrz. 1 do 11 do wytwarzania środka leczniczego do leczenia raka.