

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **234542**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **402710**

(22) Data zgłoszenia: **17.06.2011**

(86) Data i numer zgłoszenia międzynarodowego:

17.06.2011, PCT/EP11/003020

(87) Data i numer publikacji zgłoszenia międzynarodowego:

29.12.2011, WO11/160798

(51) Int. Cl.

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(54) **Sposób otrzymywania kompozycji farmaceutycznej zawierającej imatinib
lub jego farmaceutycznie dopuszczalną sól**

(30) Pierwszeństwo:

21.06.2010, IN, 1732/CHE/2010

20.09.2010, EP, EP10460039.0

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

30.09.2013 BUP 20/13

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

31.03.2020 WUP 03/20

(73) Uprawniony z patentu:

**ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA
SPÓŁKA AKCYJNA, Starogard Gdański, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**SAYISIVA PRASAD RAVULA,
Andhra Pradesh, IN**

ANAND KUMAR MAMIDI, Andhra Pradesh, IN

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Sędzimir Chmurzyński

PL 234542 B1

Opis wynalazku

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania kompozycji farmaceutycznych zawierających jako składnik aktywny imatinib lub jego farmaceutycznie dopuszczalną sól.

N-(4-metylo-3-((4-(pirydyn-3-ylo)pirymidyn-2-ylo)amino)fenylo)-4-((4-metylopiperazyn-1-ylo)metylo)benzamid, znany pod nazwą zwyczajową imatinib, jego farmaceutycznie dopuszczalna sól a także sposób jego otrzymywania zostały ujawnione po raz pierwszy w europejskim zgłoszeniu patentowym EP 0564409A. Imatinib w postaci soli kwasu metanosulfonowego znany jest z preparatu o nazwie handlowej Glivec® dostępnego na rynku z następującymi wskazaniami: leczenie przewlekłej białaczki szpikowej, ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia, zespołów mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych, zaawansowanego zespołu hipereozynofilowego oraz przewlekłej białaczki eozynofilowej, nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego oraz guzowatych włókniakomięsaków skóry.

Imatinib jest podawany pacjentom doustnie w dawce do 800 mg dziennie w zależności od stanu pacjenta. Imatinib występował pierwotnie na rynku w postaci kapsułek w dawce 50 mg oraz 100 mg, co wiązało się z dużą niedogodnością dla pacjentów, którzy musieli przyjmować po kilka kapsułek podczas jednego dawkowania. W zgłoszeniu EP 1501485A1 ujawnione zostały tabletki z dużą dawką imatinibu oraz określonymi substancjami pomocniczymi, które obejmują przynajmniej jedną substancję wiążącą, przynajmniej jedną substancję rozsadzającą, przynajmniej jedną substancję poślizgową oraz przynajmniej jedną substancję smarującą. Sposób wytwarzania tabletki ujawniony w EP 1501485A obejmuje granulację na mokro imatinibu wymieszanego z farmaceutycznie dopuszczalnymi substancjami pomocniczymi, które obejmują substancję wiążącą, następnie wymieszanie tak otrzymanego granulatu z farmaceutycznie dopuszczalnymi substancjami pomocniczymi oraz sprasowanie otrzymanej mieszaniny do tabletki.

Zgłoszenie EP 1762230A1 ujawnia sposób otrzymywania kompozycji farmaceutycznej zawierającej imatinib lub jego sól poprzez zastosowanie procesu granulacji na sucho. Wszystkie przykłady z tego zgłoszenia ujawniają proces suchej granulacji imatinibu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli razem z przynajmniej jedną substancją wiążącą. Największą niekorzyścią procesu granulacji na sucho jest koszt urządzeń, który czyni tę technologię drogą, a przez to niezbyt powszechnie stosowaną.

Wynalazkiem objęty jest sposób wytwarzania kompozycji farmaceutycznej zawierającej jako składnik aktywny imatinib lub jego farmaceutycznie dopuszczalną sól bez użycia substancji wiążącej.

Sposób według wynalazku obejmuje granulację na mokro imatinibu lub farmaceutycznie dopuszczalnej jego soli bez użycia substancji wiążącej, korzystnie bez użycia jakiejkolwiek farmaceutycznie dopuszczalnej substancji pomocniczej. W dalszym etapie sposób według wynalazku korzystnie obejmuje mieszanie granulatu imatinibu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli z farmaceutycznie dopuszczalnymi substancjami pomocniczymi.

Sposób według wynalazku obejmuje korzystnie użycie składnika aktywnego w ilości od 55% do 93% wagowych w przeliczeniu na całkowitą masę kompozycji farmaceutycznej, bardziej korzystnie od 60% do 90%, najbardziej korzystnie od 65% do 85%. W korzystnym aspekcie realizacji sposobu według wynalazku, imatinib stosowany jest w postaci metanosulfonianu imatinibu, znanego także jako mesylan imatinibu. W jednym z aspektów realizacji wynalazku sposób obejmuje użycie od 50% do 75% wagowych imatinibu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli w przeliczeniu na masę wolnej zasady imatinibu, bazując na całkowitej masie kompozycji farmaceutycznej.

Sposób według wynalazku, w korzystnym aspekcie jego realizacji, obejmuje użycie poza granulem farmaceutycznie dopuszczalnych substancji pomocniczych, korzystnie przynajmniej jednej substancji rozsadzającej, bardziej korzystnie dodatkowo przynajmniej jednej substancji poślizgowej i/lub smarującej. W jednym z aspektów realizacji wynalazku sposób obejmuje wyłącznie użycie imatinibu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli oraz farmaceutycznie dopuszczalnych substancji pomocniczych zawierających przynajmniej jedną substancję rozsadzającą, przynajmniej jedną substancję poślizgową i/lub smarującą.

Substancja rozsadzająca jest korzystnie wybrana z grupy obejmującej krospowidon, kroskarmellozę sodową, karboksymetylokskrobię sodową oraz ich mieszaniny. Korzystnie, substancja rozsadzająca jest użyta w ilości od 7% do 30% wagowych w przeliczeniu na całkowitą masę kompozycji farmaceutycznej, bardziej korzystnie od 10% do 25%, najbardziej korzystnie od 12% do 20%.

Sposób według wynalazku korzystnie obejmuje użycie przynajmniej jednej substancji poślizgowej i/lub smarującej. Substancje poślizgowe oraz smarujące mogą być używane zamiennie, gdyż często wykazują jednocześnie zarówno właściwości poślizgowe, jak i smarujące.

Substancja poślizgowa jest korzystnie wybrana z grupy obejmującej koloidalny dwutlenek krzemu, krzemian wapnia, trójkrzemian magnezu oraz ich mieszaniny. Korzystnie substancja poślizgowa jest użyta w ilości od 0,1% do 10% wagowych w przeliczeniu na całkowitą masę kompozycji farmaceutycznej, bardziej korzystnie od 0,5% do 8%, najbardziej korzystnie od 1% do 5%.

Substancja smarująca jest korzystnie wybrana z grupy obejmującej sodowy stearylofumaran, talk, stearynian magnezu, stearynian wapnia, stearynian cynku oraz ich mieszaniny. Korzystnie, substancja smarująca jest użyta w ilości od 0,1% do 5% wagowych w przeliczeniu na całkowitą masę kompozycji farmaceutycznej, bardziej korzystnie od 0,5% do 4%, najbardziej korzystnie od 1% do 3%.

W korzystnym aspekcie realizacji wynalazku, sposób obejmuje następujące etapy:

- a) granulację na mokro imatinibu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli bez użycia substancji wiążącej, korzystnie bez użycia jakiegokolwiek substancji pomocniczej, przy użyciu wody oczyszczonej,
- b) suszenie oraz korzystnie przesiewanie granulatu otrzymanego w etapie a),
- c) przesiewanie oraz mieszanie substancji pomocniczych do zastosowania poza granulem obejmujących przynajmniej jedną substancję rozsadzającą oraz przynajmniej jedną substancję poślizgową i/lub smarującą,
- d) mieszanie mieszaniny z etapu c) z granulem otrzymanym w etapie b),
- e) prasowanie mieszaniny z etapu d) do tabletki.

W innym korzystnym aspekcie realizacji wynalazku sposób obejmuje:

- i) granulację metanosulfonianu imatinibu bez dodatku jakiegokolwiek substancji pomocniczej przy użyciu rozpuszczalnika, korzystnie wody oczyszczonej,
- ii) mieszanie granulatu otrzymanego w etapie (i) z przynajmniej jedną substancją rozsadzającą, przynajmniej jedną substancją poślizgową i/lub smarującą,
- iii) prasowanie mieszaniny otrzymanej w etapie (ii) do tabletki oraz, opcjonalnie,
- iv) powlekanie tak otrzymanej tabletki.

Korzystnie sposób według wynalazku obejmuje otrzymywanie kompozycji farmaceutycznej w postaci rdzenia tabletki. Szczególnie korzystnie sposób według wynalazku obejmuje otrzymywanie kompozycji farmaceutycznej w postaci rdzenia tabletki, który został opisany powyżej. Sposób według wynalazku korzystnie obejmuje w dalszej kolejności powlekanie kompozycji farmaceutycznej, korzystnie w postaci rdzenia tabletki, stosując znane mieszaniny powlekające oraz standardowe urządzenia.

Granulacja w punkcie a) oraz i) sposobu według wynalazku korzystnie obejmuje użycie granulatora fluidalnego lub granulatora szybkoobrotowego, bardziej korzystnie granulatora szybkoobrotowego. Suszenie opisane w punkcie b) obejmuje korzystnie użycie suszarki tacowej lub fluidalnej. Mieszanie opisane w punkcie c) oraz ii) a także d) korzystnie obejmuje użycie mieszalnika typu V lub mieszalnika binowego. Tabletkowanie opisane w punkcie d) oraz iii) obejmuje korzystnie użycie tabletkarki uderzeniowej lub rotacyjnej.

Wynalazek przedstawiają następujące przykłady, które w żaden sposób nie ograniczają zakresu wynalazku.

Przykład 1

	[% tabletki]
Granulat:	
Mesyln imatinibu	82,13
Woda oczyszczona	q.s.
Substancje pomocnicze użyte poza granulem:	
Kroscarmeloza sodowa	13,57
Koloidalny dwutlenek krzemu	1,72
Sodowy stearylofumaran	1,55
Talk	1,03

Przeprowadzono granulację na mokro odważonej ilości mesylanu imatinibu przy użyciu wody oczyszczonej. Tak otrzymany granulatu poddano suszeniu przy użyciu suszarki tacowej, a następnie przesiano przez sito o wielkości oczek 0,841 mm. Odważone ilości substancji pomocniczych użytych poza granulem, tj. kroscarmelozy sodowej, koloidalnego dwutlenku krzemu, sodowego stearylofumaranu oraz talku, zostały przesiane przez sito o wielkości oczek 0,595 mm oraz były mieszane przez

3 minuty przy wykorzystaniu mieszalnika dwustożkowego. Granulat oraz mieszanina substancji pomocniczych zostały poddane procesowi mieszania przez 5 minut przy wykorzystaniu mieszalnika dwustożkowego a następnie sprasowane do tabletki przy wykorzystaniu tabletkarki wyposażonej w stemple obłe o wymiarach 16,5 mm x 7 mm. Otrzymano tabletki o masie 582 mg.

Przykład 2

	[% tabletki]
Granulat:	
Mesylan imatinibu	88,78
Woda oczyszczona	q.s.
Substancje pomocnicze użyte poza granulem:	
Karboksymetyloskrobia sodowa	5,35
Krospowidon	2,23
Sodowy stearylofumarat	2,60
Koloidalny dwutlenek krzemu	1,04
Przeprowadzono sposób wykonania zgodny z opisem z przykładu 1.	
Otrzymano tabletki o masie 538,4 mg.	

Przykład 3

	[% tabletki]
Granulat:	
Mesylan imatinibu	87,87
Woda oczyszczona	q.s.
Substancje pomocnicze użyte poza granulem:	
Karboksymetyloskrobia sodowa	5,29
Krospowidon	2,21
Sodowy stearylofumarat	2,57
Koloidalny dwutlenek krzemu	1,03
Talk	1,03
Przeprowadzono sposób wykonania zgodny z opisem z przykładu 1.	
Otrzymano tabletki o masie 544 mg.	

Przykład 4

	[% tabletki]
Granulat:	
Mesylan imatinibu	86,19
Woda oczyszczona	q.s.
Substancje pomocnicze użyte poza granulem:	
Karboksymetyloskrobia sodowa	8,12
Krospowidon	2,16
Sodowy stearylofumarat	2,52
Koloidalny dwutlenek krzemu	1,01
Przeprowadzono sposób wykonania zgodny z opisem z przykładu 1.	
Otrzymano tabletki o masie 544 mg.	

Przykład 5

	[% tabletki]
Granulat:	
Mesylan imatinibu	82,13
Woda oczyszczona	q.s.
Substancje pomocnicze użyte poza granulem:	
Krospowidon	13,57
Sodowy stearylofumarat	1,55
Koloidalny dwutlenek krzemu	1,72
Talk	1,03
Przeprowadzono sposób wykonania zgodny z opisem z przykładu 1.	
Otrzymano tabletki o masie 582 mg.	

Przykład 6

	[% tabletka]
Granulat:	
Mesylan imatinibu	82,13
Woda oczyszczona	q.s.
Substancje pomocnicze użyte poza granulem:	
Krospowidon	13,57
Koloidalny dwutlenek krzemu	1,72
Talk	2,58
Przeprowadzono sposób wykonania zgodny z opisem z przykładu 1.	
Otrzymano tabletki o masie 582 mg.	

Tabletki z przykładów od 1 do 6 poddane zostały badaniom fizycznym przy wykorzystaniu standardowych metod. Wyniki tych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

	Przykład 1	Przykład 2	Przykład 3	Przykład 4	Przykład 5	Przykład 6
Ścieralność (%)	0.12	0.12	0.10	0.03	0.05	0.07
Twardość tabletki (kg/cm²)	10-11	12-14	10-19	17-19	10	9-10

Dodatkowo, tabletki z przykładu 6 zostały powleczone przy użyciu standardowej metody przy wykorzystaniu mieszaniny powlekającej składającej się z hypromelozy, makrogolu, talku, czerwonego oraz żółtego tlenku żelaza. Tabletki po powleczeniu miały masę 593,5 mg. Otrzymane powleczone tabletki z przykładu 6 oraz obecne na rynku tabletki sprzedawane pod nazwą handlową Glivec® zawierające mesylan imatinibu w ilości 478 mg oraz jako substancje pomocnicze celulozę mikrokrystaliczną, krospowidon, hypromelozę, stearynian magnezu oraz bezwodną krzemionkę koloidalną, a także powleczone mieszaniną składającą się z czerwonego oraz żółtego tlenku żelaza, makrogolu, talku oraz hypromelozy, poddano badaniu czasu rozpadu przy wykorzystaniu standardowej metody. Wyniki badania przedstawiono w tabeli poniżej.

	Powleczona tabletka z przykładu 6	Powleczona tabletka Glivec®
Czas rozpadu	5-6 minut	7-8 minut

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kompozycji farmaceutycznej zawierającej imatinib lub jego farmaceutycznie dopuszczalną sól jako składnik aktywny polegający na wytworzeniu granulatu i ewentualnie sprawowaniu wytworzonego granulatu do postaci tabletki **znamienny tym**, że proces ten obejmuje granulację na mokro samego imatinibu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli.
2. Sposób według zastrzeżenia 1 **znamienny tym**, że obejmuje dodatkowo mieszanie granulatu imatinibu lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli z farmaceutycznie dopuszczalnymi substancjami pomocniczymi, które korzystnie obejmują przynajmniej jedną substancję rozsadzającą oraz przynajmniej jedną substancję poślizgową i/lub smarującą.
3. Sposób według zastrzeżenia 1 albo 2 **znamienny tym**, że ilość użytego składnika aktywnego wynosi od 55% do 93% wagowych w przeliczeniu na całkowitą masę kompozycji farmaceutycznej, korzystnie od 60% do 90%, bardziej korzystnie od 65% do 85%.

4. Sposób według zastrzeżenia 2 albo 3 **znamienny tym**, że substancja rozsadzająca jest wybrana z grupy obejmującej krospowidon, kroskarmelozę sodową, karboksymetyloskrobień sodową oraz ich mieszaniny.
5. Sposób według któregośkolwiek z zastrzeżeń od 2 do 4 **znamienny tym**, że ilość użytej substancji rozsadzającej wynosi od 7% do 30% wagowych w przeliczeniu na całkowitą masę kompozycji farmaceutycznej, korzystnie od 10% do 25%, bardziej korzystnie od 12% do 20%.
6. Sposób według któregośkolwiek z zastrzeżeń od 2 do 5 **znamienny tym**, że substancja poślizgowa jest wybrana z grupy obejmującej koloidalny dwutlenek krzemu, krzemian wapnia, trójkrzemian magnezu oraz ich mieszaniny.
7. Sposób według któregośkolwiek z zastrzeżeń od 2 do 6 **znamienny tym**, że ilość użytej substancji poślizgowej wynosi od 0,1% do 10% wagowych w przeliczeniu na całkowitą masę kompozycji farmaceutycznej, korzystnie od 0,5% do 8%, bardziej korzystnie od 1% do 5%.
8. Sposób według któregośkolwiek z zastrzeżeń od 2 do 7 **znamienny tym**, że substancja smarująca jest wybrana z grupy obejmującej sodowy stearylofumaran, talk, stearynian magnezu, stearynian wapnia, stearynian cynku oraz ich mieszaniny.
9. Sposób według któregośkolwiek z zastrzeżeń od 2 do 8 **znamienny tym**, że ilość użytej substancji smarującej wynosi od 0,1% do 5% wagowych w przeliczeniu na całkowitą masę kompozycji farmaceutycznej, korzystnie od 0,5% do 4%, bardziej korzystnie od 1% do 3%.
10. Sposób według któregośkolwiek z zastrzeżeń od 2 do 9 **znamienny tym**, że jako składnik aktywny użyty jest metanosulfonian imatinibu.
11. Sposób według któregośkolwiek z zastrzeżeń od 1 do 10 **znamienny tym**, że tabletkę w dalszym etapie jest powlekana.