

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **028596**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2017.12.29**

(51) Int. Cl. *A61L 2/00* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201491845**

(22) Дата подачи заявки  
**2012.05.09**

---

(54) **ПОЛУЧЕНИЕ СТЕРИЛЬНЫХ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ**

---

(43) **2015.02.27**

(56) EP-A1-2394637  
WO-A1-2008081166  
WO-A2-2006124988  
WO-A1-2007129961  
GB-A-1274409  
WO-A1-03026703

(86) **РСТ/IT2012/000136**

(87) **WO 2013/168186 2013.11.14**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ИКРОМ СПА (IT)**

(72) Изобретатель:  
**Леоне Марио, Морозини  
Пьерфранческо (IT)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к способу получения стерильных активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), полезных в приготовлении стерильного вещества для офтальмологического применения. Способ включает стерилизационную обработку  $\gamma$ -лучами порошка АФИ в защитной газовой среде.

---

**028596**  
**B1**

**028596**  
**B1**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к способу получения стерильных лекарственных веществ, полезных для изготовления стерильного лекарственного средства для офтальмологического применения.

### **Уровень техники, к которой относится изобретение**

Стерильные активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) можно производить при помощи асептической обработки, которая является чрезвычайно затратной, учитывая низкую ценность АФИ по сравнению с конечным лекарственным препаратом; и как альтернатива, заключительная стерилизация является более удобной и экономически выгодной; среди этих способов Фармакопея признает 5 процедур (например, глава <1211> US Pharmacopoeia "sterilization and sterility assurance of compendial articles"): стерилизацию паром, стерилизацию сухим жаром, стерилизацию газом (оксид этилена), стерилизацию ионизирующим излучением ( $\gamma$ -лучи, пучок электронов), стерилизацию фильтрованием.

Не все методы могут подходить для применения в отношении лекарственных порошков (обычно чувствительных к теплу и влажности), такие как стерилизация паром с применением насыщенного пара под давлением, которая проводится в камере, называемой автоклавом, при 120°C, или стерилизация сухим жаром, где прибор работает при 250°C. Наиболее часто применяемым способом стерилизации газом является применение оксида этилена. Среди недостатков оксида этилена - его высокая горючесть, если он не смешан с подходящими инертными газами, его мутагенные свойства и возможность нахождения токсических остатков в обработанных материалах, в частности содержащих хлорид-ионы. Одним из принципиальных ограничивающих факторов процесса стерилизации оксидом этилена является ограниченная способность газа диффундировать в глубокие области продукта, который требует стерилизации. Дизайн корпуса и схема загрузки камеры должны обеспечивать возможность для проникновения газа.

Быстрое распространение медицинских приборов, не способных выдерживать тепловую стерилизацию, и беспокойство относительно безопасности оксида этилена приводят к повышенному применению стерилизации облучением. Этот способ также можно применять в отношении активных фармацевтических ингредиентов и конечных лекарственных форм. Преимущества стерилизации радиацией включают низкую химическую активность, низкое содержание измеряемых примесей и тот факт, что имеется меньше параметров для контролирования. На самом деле, стерилизация облучением является уникальной в том, что основа контроля исходно представляет собой поглощенную дозу облучения, которую можно точно измерить. Процедуры установки дозы и ее подтверждения обычно применяют для утверждения дозы облучения, требуемой для достижения гарантированного уровня стерильности. Облучение вызывает только минимальный подъем температуры, но может повлиять на конкретный состав и типы пластика и стекла.

Применяемыми двумя типами ионизирующего излучения являются излучение активного радиоизотопа ( $\gamma$ -излучение) и излучение пучка электронов. В обоих случаях установленная доза облучения для получения требуемой гарантируемой степени стерильности должна быть таковой, находясь в пределах диапазона минимального и максимального набора доз, чтобы свойства стерилизуемой частицы были приемлемыми.

Стерилизация жидкостей фильтрацией представляет собой разделительный процесс и отличается от других стерилизационных способов, в основе которых лежит механизм деструкции. Фильтрацию через микробный магнитно-жесткий материал часто применяют для стерилизации теплолабильных растворов путем физического удаления содержащихся микроорганизмов. Одним из недостатков этой техники является то, что она не применима в отношении плохо растворимых продуктов, фильтрация в случае суспензий не практична, поскольку фильтрационные поры очень малы (вплоть до 0,2 мкм), и, таким образом, требуется очень чистый раствор.

Бринзоламид представляет собой ингибитор карбоангидразы (конкретно карбоангидразы II). Карбоангидраза обнаруживается преимущественно в эритроцитах (но также и в других тканях, включая глаз); ее производят в виде офтальмологической суспензии (Azopt and Azarga® от Alcon Laboratories), применяемой для лечения открытоугольной глаукомы и повышенного внутриглазного давления из-за повышенной продукции внутриглазной жидкости. Это известное лекарственное вещество, и монография опубликована в USP.

Европейский патент EP 941094 B1 (Alcon Laboratories) описывает процесс производства для лекарственного средства, начиная от нестерильного лекарственного вещества, утверждая, что общепринятые методы стерилизации нельзя применять в производстве суспензий, включающих бринзоламид, поскольку соединение рекристаллизуется при температурах автоклавирования с формированием кристаллов иглоподобной формы. В соответствии с патентом EP 941094, также является неподходящей стерилизация сухим жаром, поскольку она вызывает расплавление материала, в то время как стерилизация оксидом этилена и  $\gamma$ -излучением представляет неприемлемые продукты деструкции. Стерильная фильтрация является недостижимой из-за плохой растворимости бринзоламида.

Европейская патентная заявка EP 2394637 A1 (Zaklady Farmaceutyczne Polpharma) описывает способ производства офтальмологической суспензии бринзоламида начиная от стерильного лекарственного вещества, стерилизацию необходимо провести с оксидом этилена или при помощи  $\gamma$  излучения. Стерили-

зация с оксидом этилена является трудной для проведения и с трудом подходит для промышленного производства активных фармацевтических ингредиентов, как требуют фармакопеи и текущие GMP. Различные вопросы связаны со стерилизацией при помощи излучения, поскольку существует посвященная им EU GMP инструкция по производству стерильных лекарственных средств (приложение-12 Use of Ionizing Radiation in the Manufacture of Medicinal Products): "...Стерилизацию излучением, главным образом, применяют для стерилизации чувствительных к теплу материалов и веществ. Многие медицинские продукты и некоторые упаковочные материалы являются чувствительными к излучению, поэтому этот метод является допустимым только когда отсутствие побочных эффектов на вещества подтверждено экспериментально"; в частности применение облучения  $\gamma$ -лучами предоставлено гл 5.1.1 Евр. Фарм., где предусмотрена точная энергия с целью иметь правильную степень надежности стерилизации (SAL): "... Для этого метода заключительной стерилизации основная поглощенная доза составляет 25 кГр. Другие дозы можно применять при условии удовлетворительной демонстрации того, что выбранная доза обеспечивает адекватный и повторяемый уровень летальности, когда процесс происходит рутинно с установленными допустимыми отклонениями. Процедуры и предосторожности применяют таким образом, чтобы дать SAL равную  $10^{-6}$  или лучше".

EP 2394637 преодолевает технический предрассудок, касающийся стерилизации бринзоламида (см. EP 941094 B1), показывающий, что стерилизацию излучением  $\gamma$ -лучей можно успешно применить к этому веществу. В частности, в соответствии с EP 2394637 стерилизацию  $\gamma$ -облучением производят с применением любых фармацевтически приемлемых доз  $\gamma$ -облучения предпочтительно в дозе 5, 10, 15 или 25 кг и более предпочтительно в дозе 15 мГр. Тем не менее, EP 2394637 не предоставляет подробностей о деградации активных фармацевтических ингредиентов бринзоламида, измеряя только энантиомерную чистоту. Учитывая то, что надежность стерильности является ключевой для процесса промышленного производства лекарственного вещества, даже в этом случае кажется, что нет доказательств того, что эта процедура может быть подходящей для практической цели.

Исходя из всех этих соображений, все еще существует необходимость в промышленном методе производства стерильного фармацевтического ингредиента бринзоламида, полезного в изготовлении медицинских продуктов.

Проблема, которую пытается решить настоящее изобретение, заключается в том, чтобы сделать доступным способ получения стерильного бринзоламида, что позволит применять высокоэнергетическое излучение (25 кГр), снижая феномен деградации (в соответствии с имеющими силу документами).

#### **Сущность изобретения**

На данный момент заявитель с удивлением обнаружил, что облучение  $\gamma$ -лучами непосредственно немикронизированного или микронизированного порошкообразного вещества активного фармацевтического ингредиента (АФИ), предпочтительно бринзоламида, при отсутствии кислорода не дает повышения процессов разрушения и позволяет сохранить физико-химические свойства вещества в соответствии с соответствующей монографией Фармакопеи США (USP). Предметом настоящего изобретения, таким образом, является способ получения стерильного порошка активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), включающий стерилизационную обработку АФИ  $\gamma$ -лучами в защитной газовой среде. Способ в соответствии с изобретением удобным образом проводят в подходящем контейнере и на порошке бринзоламида.

Защитная газовая среда является важной для предотвращения разрушения из-за  $\gamma$ -облучения, упаковка также является правильно спроектированной для сохранения стерильности порошка во время его срока хранения.

Свойства и преимущества настоящего изобретения проиллюстрированы в деталях в нижеследующем описании.

#### **Подробное описание изобретения**

Настоящее изобретение делает возможным соответствие вышеуказанным требованиям благодаря применению  $\gamma$ -лучей для стерилизации бринзоламида, осуществляя способ после процесса микронизации.

Термин "защитная газовая среда" относится к любой среде, которая замещает окружающий воздух. Подходящие защитные газовые среды включают вакуум, аргон, азот или гелий, предпочтительно вакуумную среду, среду азота или гелия.

В соответствии с настоящим способом стерилизационной процедуре можно подвергать порошкообразное вещество, упакованное под вакуумом в подходящем контейнере, таком как мешок с запаянными краями, изготовленный из подходящего пластикового материала, предпочтительно полиэтилена; этот контейнер в свою очередь запаян в другую сумку, устойчивую к кислороду и влаге, сделанную из «высоко непроницаемых защитных материалов», таких как полиаминат алюминия или металлизированная фольга, вместе с пластиковым материалом, таким как полиэфир и полипропилен или полиэтилен, для избежания присутствия кислорода и влажности во время облучения, а также для изолирования стерильного материала от внешней окружающей среды с целью сохранения изначального уровня стерильности.

Обнаружена удивительная роль кислорода в процессе разрушения во время процесса стерилизации,

поскольку  $\gamma$ -лучи могут запускать активацию молекулярного кислорода в химических радикалах (синглетный-триплетный сдвиг), который разрушает молекулу бринзоламида. Роль кислорода более очевидна в отношении микронизированного порошка, поскольку область поверхности значительно увеличивается по мере уменьшения размера частиц; с увеличением области поверхности происходит увеличение поверхности, контактирующей с кислородом, поэтому поведение микронизированного порошка полностью отличается от поведения немикронизированного порошка, и на основании уровня техники это было непредсказуемо. В предпочтительном варианте осуществления этого изобретения защитную упаковку осуществляют в модифицированной среде (азот или гелий) с целью полного удаления кислорода, далее материал вакуумно запаивается. Материал упаковки играет решающую роль в изолировании лекарственного вещества от окружающей среды, поэтому во время процесса стерилизации избегают контакта с кислородом и после процесса стерилизации сохраняется стерильность состава.

Стадия стерилизации в соответствии со способом изобретения утверждена в соответствии с рекомендациями EU GMP и Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Products): "Use of Ionising Radiation in the manufacture of Medicinal Products" приложение 12 и 3A Q4a, также принимая во внимание рекомендацию ISO UNI EN ISO 11137-1-2-3: 2006. Этот документ гарантирует степень надежности стерилизации (SAL) по меньшей мере  $10^{-6}$ , и полученный таким образом продукт является "стерильным" в соответствии с критериями Европейской Фармакопеи и Фармакопеи США.  $\gamma$ -Лучи получают от источника Кобальт 60, способ применяют к микронизированному или немикронизированному порошку, упакованному в высоконепроницаемые защитные материалы, бринзоламид представляет собой сухой порошок, соответствующий действующей USP монографии, термин микронизированный порошок относится к мелкодисперсному порошку с 90% частиц размером до 20 мкм и меньше. Лекарственное вещество имеет низкую биологическую нагрузку, обычно менее  $10^3$  КОЕ (CFU) на 1 г, для которой предназначена доза, составляющая 25 мкг, подходит для требуемой SAL менее  $10^{-6}$ . Процесс стерилизации можно проводить при температуре окружающей среды или при температуре ниже нуля до  $-78^\circ\text{C}$ .

Заявителем доказано, что настоящая процедура стерилизации при применении в отношении бринзоламида в форме порошкообразного вещества не вызывает значительного процесса разрушения, или при наблюдении повышения оно оказывается ниже, чем предписанная спецификация USP теста для соответствующих веществ, не более 0,3% одной примеси и 1,0% общего содержания примесей; и в целом конечный стерильный продукт полностью соответствует всем критериям качества, установленным соответствующей монографией Фармакопеи США. Стерильный активный фармацевтический ингредиент (АФИ), предпочтительно бринзоламид, полученный способом настоящего изобретения, применяют вместе с фармацевтически приемлемым носителем для изготовления фармацевтической композиции.

Стерильный бринзоламид, полученный способом настоящего изобретения, применяют вместе с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции для лечения открытоугольной глаукомы и повышенного внутриглазного давления.

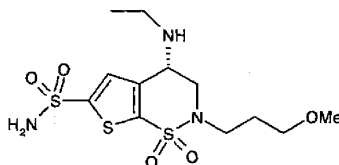
#### Примеры

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение, не имея, тем не менее, цели его ограничивать.

Все анализы проводят в соответствии с фармакопейной статьей USP бринзоламида, тесты на стерильность и бионагрузку проводятся в соответствии с Евр. фарм. и USP.

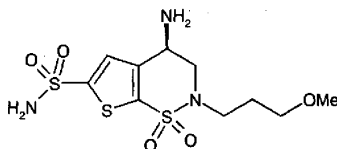
Два родственных вещества (примеси) описаны в фармакопейной статье USP: примесь А и примесь В.

Примесь А представляет собой энантиомер бринзоламида, которая обычно образуется при нагревании растворов лекарственного вещества, и которая является основным продуктом распада в способе, описанном в EP 941094 B1, поскольку этот стерилизационный способ проводят в автоклаве при  $120^\circ\text{C}$ .



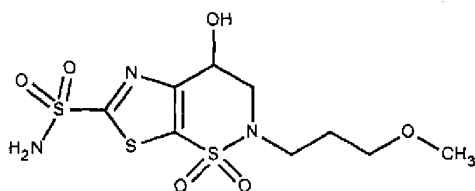
Примесь А. (S)-4-(этиламино)-3,4-дигидро-2-(3-метоксипропил)-2H-тиено[3,2-е]-1,2-тиазин-6-сульфонамид 1,1-диоксид.

Примесь В представляет собой дезэтиловый аналог бринзоламида, который обычно образуется под воздействием УФ-лучей или под действием радиации, а также в процессе стерилизации  $\gamma$ -лучами.

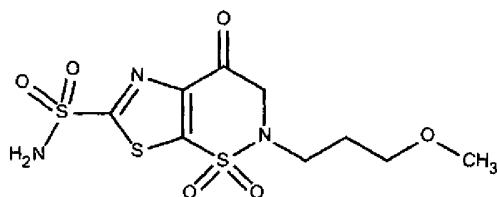


Примесь В. (R)-4-амино-3,4-дигидро-2-(3-метоксипропил)-2H-тиено[3,2-e]-1,2-тиазин-6-сульфонамид 1,1-диоксид.

Другие примеси (примесь С и примесь D) часто обнаруживают в лекарственных веществах бринзоламида, получаемых с помощью производственного процесса и/или при стерилизационной обработке  $\gamma$ -лучами.

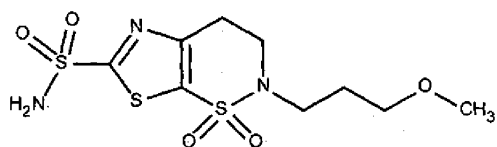


Примесь С. 4-Гидрокси-3,4-дигидро-2-(3-метоксипропил)-2H-тиено[3,2-e]-1,2-тиазин-6-сульфонамид 1,1-диоксид

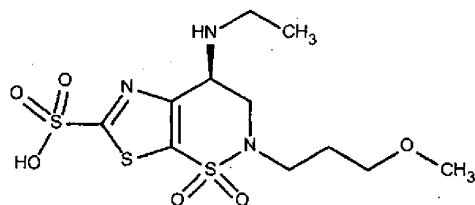


Примесь D. 4-Оксо-3,4-дигидро-2-(3-метоксипропил)-2H-тиено[3,2-e]-1,2-тиазин-6-сульфонамид 1,1-диоксид.

Дополнительные определяемые примеси обнаруживают обычно в виде побочных продуктов деградации обработки  $\gamma$ -лучами, их не подсчитывают индивидуально, а только как сумму примесей (как известных, так и неизвестных)



3,4-Дигидро-2-(3-метоксипропил)-2H-тиено[3,2-e]-1,2-тиазин-6-сульфонамид 1,1-диоксид



(R)-4-(Этиламино)-3,4-дигидро-2-(3-метоксипропил)-2H-тиено[3,2-e]-1,2-тиазин-6-сульфоная кислота 1,1-диоксид.

Пример 1.

Четыре различных образца бринзоламида качества USP (3 г каждого немикронизированного вещества) были упакованы в материал из полиэтилена низкой плотности (LDPE) внутри защитной композитной фольги (полиэфир, алюминий, полиэтилен высокой плотности (HDPE)), каждую упаковку подвергли действию различного уровня радиации: 10, 15, 20 и 25 кГр при комнатной температуре (RT). Материал тестировали в соответствии с USP, детали о внешнем виде порошка, сопутствующих примесей и стерильности даны в табл. 1.

Таблица 1

Тест	10 кГр, RT	15 кГр, RT	20 кГр, RT	25 кГр, RT
<i>Внешний вид</i>	Белый порошок	Белый порошок	Зеленоватый порошок	Зеленоватый порошок
<i>Примесь А</i>	Не определяется	Не определяется	Не определяется	Не определяется
<i>Примесь В</i>	0,06%	0,07%	0,10%	0,10%
<i>Примесь С</i>	<0,05%	<0,05%	<0,05%	<0,05%
<i>Примесь D</i>	0,11%	0,14%	0,19%	0,21%
<i>Общие примеси</i>	0,2%	0,2%	0,3%	0,4%
<i>Стерильность</i>	Стерильный	Стерильный	Стерильный	Стерильный

Все образцы соответствуют спецификации USP независимо от внешнего вида порошка в исследованиях при 20 и 25 кГр.

Пример 2.

Один образец микронизированного бринзоламида (100 г) качества USP был упакован в полиэтилен низкой плотности (LDPE) внутрь двойной защитной композитной фольги (полиэфир, алюминий, полиэтилен высокой плотности (HDPE)), вещества подвергали действию радиации 25 кГр при комнатной температуре. Вещество тестировали в соответствии с USP, детали о внешнем виде порошка, сопутствующих примесях и стерильности даны в табл. 2.

Таблица 2

Тест	25 кГр, RT
<i>Внешний вид</i>	Практически белый порошок
<i>Примесь А</i>	Не определяется
<i>Примесь В</i>	0,29%
<i>Примесь С</i>	<0,05%
<i>Примесь D</i>	0,62%
<i>Общие примеси</i>	1,4%
<i>Стерильность</i>	Стерильный

Образец не соответствует спецификации USP.

Пример 3.

Один образец микронизированного бринзоламида (100 г) качества USP был упакован под вакуумом в полиэтилен низкой плотности (LDPE) внутрь двойной защитной композитной фольги (полиэфир, алюминий, полиэтилен высокой плотности (HDPE)), вещества подвергали действию радиации 25 кГр при комнатной температуре. Вещество тестировали в соответствии с USP, детали о внешнем виде порошка, сопутствующих примесях и стерильности даны в табл. 3.

Таблица 3

Тест	25 кГр, RT, под вакуумом
<i>Внешний вид</i>	Белый порошок
<i>Примесь А</i>	Не определяется
<i>Примесь В</i>	0,09%
<i>Примесь С</i>	<0,05%
<i>Примесь D</i>	0,30%
<i>Общие примеси</i>	0,6%
<i>Стерильность</i>	Стерильный

Образец соответствует спецификации USP.

Пример 4.

Один образец микронизированного бринзоламида (100 г) качества USP был упакован под вакуумом и в регулируемой газовой среде (азот) в полиэтилен низкой плотности (LDPE) внутрь двойной защитной композитной фольги (полиэфир, алюминий, полиэтилен высокой плотности (HDPE)), вещество подвергали действию радиации 25 кГр и упаковывали в сухой лед при -78°C. Вещество тестировали в соответствии с USP, детали о внешнем виде порошка, сопутствующих примесях и стерильности даны в табл. 4.

Таблица 4

Тест	25 кГр, -78°C, N <sub>2</sub> , под вакуумом
<i>Внешний вид</i>	Белый порошок
<i>Примесь А</i>	Не определяется
<i>Примесь В</i>	0,08%
<i>Примесь С</i>	<0,05%
<i>Примесь D</i>	0,16%
<i>Общие примеси</i>	0,3%
<i>Стерильность</i>	Стерильный

Образец соответствует спецификации USP.

Пример 5.

Один образец микронизированного бринзоламида (100 г) качества USP был упакован под вакуумом в регулируемой газовой среде (гелий) в полиэтилен низкой плотности (LDPE) внутрь двойной защитной композитной фольги (полиэфир, алюминий, полиэтилен высокой плотности (HDPE)), вещество подвергали действию радиации 25 кГр и упаковывали в сухой лед при -78°C. Вещество тестировали в соответствии с USP, детали о внешнем виде порошка, сопутствующих примесях и стерильности даны в табл. 5.

Тест	25 кГр, -78°C, He <sub>2</sub> ,
<i>Внешний вид</i>	Белый порошок
<i>Примесь А</i>	Не определяется
<i>Примесь В</i>	0,06%
<i>Примесь С</i>	<0,05%
<i>Примесь D</i>	0,11%
<i>Общие примеси</i>	0,2%
<i>Стерильность</i>	Стерильный

Образец соответствует спецификации USP.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения стерильного бринзоламида, включающий заключительную стерилизационную обработку  $\gamma$ -лучами бринзоламида, отличающийся тем, что бринзоламид в порошкообразной форме дополнительно упаковывают в защитной газовой среде, где среда, которая замещает окружающий воздух, выбрана из вакуума, аргона, азота или гелия.

2. Способ по п.1, где стерилизационную обработку  $\gamma$ -лучами проводят в сумке с запаянными швами, изготовленной из полиэтилена, и этот контейнер запаян в свою очередь в другую сумку, изготовленную из защитного материала, высокоустойчивого к кислороду и влажности.

3. Способ по п.1, где стерилизационную обработку  $\gamma$ -излучением проводят при помощи излучения в 25 кГр.

4. Способ по п.3, где высокоустойчивый защитный материал представляет собой полиламинированный алюминий или металлизированную фольгу, соединенные с пластиковым материалом, таким как полиэфир и полипропилен или полиэтилен.

5. Способ по пп.1-4, где стерилизационной обработке  $\gamma$ -лучами подвергают порошок бринзоламида, упакованный под вакуумом.

6. Способ по пп.1-4, где стерилизационной обработке  $\gamma$ -лучами подвергают порошок бринзоламида, упакованный в среде азота или гелия.

7. Способ по пп.1-6, где стерилизационную обработку  $\gamma$ -лучами проводят при комнатной температуре или температуре ниже нуля до -78°C.

8. Способ по пп.3, 6 и 7, где стерилизационную обработку  $\gamma$ -лучами порошка бринзоламида, упакованного в среде гелия, проводят при -78°C с излучением 25 кГр.

