



(10) **LT 5069 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **5069**
- (21) Paraiškos numeris: **2003 031**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2003 05 05**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2003 09 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **2003 11 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/PL01/00082**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2001 10 19**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2003 05 05**
- (30) Prioritetas: **P-343615, 2000 10 31, PL**
- (72) Išradėjas:
Stanislaw JANICKI, PL
Malgorzata SZNITOWSKA, PL
Wladyslaw KARAS, PL
Zdzislaw MROCZEK, PL
Andrzej TYRALA, PL
Iwona CZARNECKA, PL
- (73) Patento savininkas:
Warszawskie Zaklady Farmaceutyczne „POLFA” Spolka Akcyjna, ul.
Karolkowa 22/24, 01-207 Warszawa, PL
Instytut Chemii Organicznej PAN, ul. Kasprzaka 44/52, 01-244 Warszawa, PL
Akademia Medyczna, ul. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdansk, PL
- (74) Patentinis patikėtinis:
Marija LENKUTIENĖ, Patentinių paslaugų centras, UAB, J. Basanavičiaus g.
11/1, LT-2600 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Priešvėžinio vaisto stabili farmacinė forma ir jos gamybos būdas

- (57) Referatas:
Pagal šį išradimą, priešvėžinio vaisto, turinčio paklitakselį stabili farmacinė forma skiriasi tuo, kad tai yra stabili veikliosios medžiagos plataus paviršiaus forma, amorfinė, su galimais smulkiakristaliniais priedais. Pagal išradimą, priešvėžinio vaisto stabili farmacinė forma gaminama tirpinant kristalinį paklitakselį neutraliame

organiniame tirpiklyje, kuris pasirenkamas iš grupės, apimančios acetonitrilą, dioksaną, etanolį arba šių tirpiklių mišinį, su galimu vandens priedu, su sąlyga, kad keleto tirpiklių kiekis mišinyje sudarytų nuo 5 % iki 95 %, o vandens kiekis būtų nuo 0 iki 60%; gautas tirpalas gali būti filtruojamas, užšaldomas ir tirpikliai pašalinami sublimuojant, esant sumažintam slėgiui, žemai temperatūrai, po to preparatas gali būti skirstomas dozėmis, esant sąlygoms, užtikrinančioms sterilumą.

veikliosios medžiagos kiekio sumažėjimas 10%, o po 22 mėnesių paklitakselio kiekis sudarė tik 67% pradinio kiekio. Skaidymosi greitis aukštesnėse temperatūrose buvo žymiai didesnis. Paklitakselio nestabilumas tokiuose tirpaluose siejamas su Cremphor EL cheminėmis savybėmis ir su net ir mažų vandens kiekių buvimu etilo alkoholyje. Akivaizdu, kad toks paruošimas turi labai ribotą pritaikymą, ir vaisto skyrimas pacientui yra susijęs su realia rizika, kylančia dėl per mažos jo dozės įvedimo dėl vaisto skilimo.

Patente Nr. PL176826 pasiūlytas būdas, kuriuo iš dalies pašalinami aukščiau paminėtieji trūkumai. Juo yra kompleksiškai išgryninamas Cremphor EL, taip eliminuojant tokias chemines paklitakselio savybes, kurios statė į pavojų jo stabilumą, arba rūgšties pridėjimu sumažinant tirpiklyje esančių karboksilo anijonų koncentraciją, kuri įtakoja medžiagos stabilumą, arba panaudojant bevandenį etilo alkoholį. Taip paruošti tirpalai buvo žymiai stabilesni ir juos galima laikyti ilgesnį laiką kambario temperatūroje aktyvumui akivaizdžiai nemažėjant. Tačiau, kai šie tirpalai praskiedžiami infuziniu skysčiu, atsiranda rizika iškristi nuosėdoms, todėl infuzijai būtina naudoti įrangą, kurioje yra atitinkamas filtras.

Tačiau pagal minėtą procedūrą pagamintas medikamentas nepašalina rimto trūkumo, susijusio su Cremphor EL naudojimu, kurio buvimas intraveniniuose medicininiuose produktuose gali atskirais atvejais sukelti anafilaksinio šoko riziką (Rowinnsky EK, et.al. Taxol: a novel investigational antimicrotubule agent, *J.Natl. Cancer Inst.* 1990; 82: 1247-59).

Be to, jei reikia įvesti dideles vaisto dozes, etilo alkoholio buvimas medikamente gali sukelti intoksikacijos simptomus.

Patente PL169372 aprašyta paklitakselio tirpalų su didesne aktyviosios medžiagos koncentracija, kuri sumažina kenksmingą Cremophor EL veikimą, gamybą. Be to, šis būdas įgalina beveik visiškai eliminuoti etilo alkoholį iš preparato, ir todėl žymiai sumažinti kenksmingą šio antrojo vaisto komponento veikimą.

Netikėtai pasirodė, kad naujos farmacinės formos, gaunamos pagal būdą, siūlomą išradimu, vartojimas išsprendė visas aukščiau minėtas

problemas, susijusias su paklitakseli turinčių vaistų stabilumu, ir leido eliminuoti kai kuriuos ligi šiol naudotus kenksmingus komponentus.

1 fig. parodyta paklitakselio formulė.

2 fig. parodyta kristalinė paklitakselio struktūra.

3 fig. parodyta amorfinė gauto vaisto struktūra.

Pagal šį išradimą, priešvėžinio vaisto, turinčio paklitakselį, parodytą 1 fig., stabili farmacinė forma skiriasi tuo, kad tai yra kieta, amorfinė veikliosios medžiagos forma, turinti platų paviršių, su galimais smulkiakristaliniais priedais.

Priešvėžinio vaisto stabilios farmacinės formos gamybos būdas pagal išradimą yra sudarytas iš kristalinio paklitakselio ištirpinimo neutraliame organiniame tirpiklyje, kuris pasirenkamas iš grupės, apimančios acetonitrilą, dioksana, etanolį arba šių tirpiklių mišinį, su galimu vandens priedu, su sąlyga, kad atskirų tirpiklių kiekis mišinyje sudarytų nuo 5 % iki 95 %, tuo tarpu, kai vandens kiekis būtų nuo 0 iki 60%; gautas tirpalas gali būti filtruojamas, užšaldomas, ir tirpikliai pašalinami sublimuojant, esant sumažintam slėgiui ir žemai temperatūrai, o po to steriliose sąlygose preparatas gali būti išskirstomas dozėmis.

Pageidautina, kad būde pagal išradimą galimai filtruotas paklitakselio tirpalas pirmiausiai dozuojamas į indus, po to užšaldomas, ir tirpikliai pašalinami sublimuojant, esant sumažintam slėgiui ir žemai temperatūrai.

Pagal išradimu siūlomą būdą pageidautina, kad tirpiklių pašalinimas sublimuojant būtų atliekamas temperatūrų intervale nuo -60°C iki $+50^{\circ}\text{C}$.

Priešvėžinio vaisto farmacinė forma pagal išradimą yra labai stabili chemiškai ir tuo pat metu lengvai tirpsta įvairiose biologiškai suderinamose tirpiklių sistemose, ir todėl tampa įmanoma skirti vaistą pacientui.

Paklitakselis, išskirtas iš *Taxus brevifolia* arba chemiškai susintetintas, yra kristalinė medžiaga, kaip parodyta 2 fig., kurios tirpimo šiluma etilo alkoholyje yra 66.6 J/g.

Netikėtai pasirodė, kad medžiaga, paruošta pagal išradimu siūlomą būdą, turi vyraujančią amorfinę struktūrą, kaip parodyta 3 pav., kurios tirpimo

šiluma etanolyje yra lygi 32.4 J/g, ir yra du kartus mažesnė lyginant su kristaline forma.

Kadangi vaistas tirpinamas prieš pat jo įvedimą, taip paruošus tirpalus neatsiranda jokių komplikacijų, susijusių su jo stabilumu, tuo tarpu, kai tokios komplikacijos stebimos tuo atveju, jei vaistas pagaminamas „bazinių“ tirpalų pavidalo, kurie yra prieinami šiai dienai.

Be to, ši stabili paklitakselio forma neriboja terapiškai priimtinių tirpiklių pasirinkimo.

Pagal aukščiau aprašytą būdą pagamintas vaistas yra stabilus ir prieš pat jo įvedimą gali būti ištirpintas įvairiose tirpiklių sistemose, turinčiose tokius komponentus kaip polioksietilenglikoliai, polisorbatai, polioksietilintos riebiosios rūgštys, etanolis, fosfolipidų frakcijos, lecitinai, aliejaus emulsijos vandenyje, propilenglikolis, benzilo alkoholis, dimetilacetamidas, metilacetamidas, riebiųjų rūgščių sacharidų esteriai ir eteriai, etileno oksido kopolimeras, propileno oksido kopolimeras, natrio glikocholiatas ir kiti. Gautus tirpalus galima įvesti tiesiogiai arba juos atskiedus atitinkamu infuziniu skysčiu.

Išradimo įgyvendinimas paaiškinimas šiais pavyzdžiais.

1 pavyzdys.

1500 mg paklitakselio buvo ištirpinta 100-te ml 1,4-dioksano. Gautas tirpalas buvo sterilizuotas aseptinėmis sąlygomis filtruojant per 0.2 µm teflono filtrą. Po to tirpalas buvo išpilstomas 2 ml dozėmis į 20 ml talpos sterilius stiklinius buteliukus. Džiovinimui užšaldant skirti buteliukai turėjo sterilius guminius kamščius. Buteliukai buvo įdedami į šaldiklį-džiovintuvą, turintį įtaisą, užkemšantį buteliukus pasibaigus sublimavimo-džiovinimo procesui. Tirpalai buvo užšaldomi iki -40 °C temperatūros. Džiovinimas buvo vykdomas 0.1 mbar slėgyje, laipsniškai keliant lėkštelės temperatūrą iki +30 °C. Džiovinimui pasibaigus, buteliukai buvo užkemšami ir sumažinamas vakuumas. Išėmus buteliukus iš šaldiklio-džiovintuvo, jie buvo uždengiami ir užklijuojamos

atitinkamos etiketės. Kiekviename buteliuke buvo po 30 mg paklitakselio. Taip pagamintame vaiste dioksano buvo ne daugiau kaip 380 ppm, ir jis buvo stabilus mažiausiai 3 metus.

II pavyzdys.

1500 mg paklitakselio buvo ištirpinta 80-tyje ml 1,4-dioksano. Pridėta 20 ml vandens. Gautas tirpalas buvo sterilizuotas aseptinėmis sąlygomis filtruojant per 0.2 μ m teflono filtrą. Po to tirpalas buvo išpilstomas 2 ml dozėmis į 20 ml talpos sterilius stiklinius buteliukus. Džiovinimui užšaldant skirti buteliukai turėjo sterilius guminius kamščius. Buteliukai buvo įdedami į šaldiklį-džiovintuvą, turintį įtaisą, užkemšantį buteliukus pasibaigus sublimavimo-džiovinimo procesui. Tirpalai buvo užšaldomi iki -40 °C temperatūros. Džiovinimas buvo vykdomas 0.1 mbar slėgyje laipsniškai keliant lėkštelės temperatūrą iki +30 °C. Džiovinimui pasibaigus, buteliukai buvo užkemšami ir sumažinamas vakuumas. Išėmus buteliukus iš šaldiklio-džiovintuvo, jie buvo uždengiami ir užklijuojamos atitinkamos etiketės. Kiekviename buteliuke buvo po 30 mg paklitakselio. Taip pagamintame vaiste dioksano buvo ne daugiau 380 ppm, ir jis buvo stabilus mažiausiai 3 metus.

III pavyzdys.

1500 mg paklitakselio buvo ištirpinta 50-yje ml 1,4-dioksano. Pridėta 50 ml vandens. Gautas tirpalas buvo sterilizuotas aseptinėmis sąlygomis, filtruojant per 0.2 μ m teflono filtrą. Po to tirpalas buvo išpilstomas 2 ml dozėmis į 20 ml talpos sterilius stiklinius buteliukus. Džiovinimui užšaldant skirti buteliukai turėjo sterilius guminius kamščius. Buteliukai buvo įdedami į šaldiklį-džiovintuvą, turintį įtaisą, užkemšantį buteliukus pasibaigus sublimavimo-džiovinimo procesui. Tirpalai buvo užšaldomi iki -40 °C temperatūros. Tirpalo sublimavimas buvo vykdomas esant 0.1 mbar slėgiui, laipsniškai keliant lėkštelės temperatūrą iki +30 °C. Džiovinimui pasibaigus, buteliukai buvo

užkemšami ir sumažinamas vakuumas. Išėmus buteliukus iš šaldiklio-džiovintuvo, jie buvo uždengiami ir užklijuojamos atitinkamos etiketės. Kiekviename buteliuke buvo po 30 mg paklitakselio. Taip pagamintame vaiste dioksano buvo ne daugiau 380 ppm, ir jis buvo stabilus mažiausiai 3 metus.

IV pavyzdys.

30 ml etanolio buvo pridėta į 40 ml 1,4-dioksano. 1500 mg paklitakselio buvo ištirpinta šiame tirpiklyje. Pridėta 30 ml vandens. Gautas tirpalas buvo sterilizuotas aseptinėmis sąlygomis filtruojant per 0.2 µm teflono filtrą. Po to tirpalas buvo išpilstomas 2 ml dozėmis į 20 ml talpos sterilius stiklinius buteliukus. Džiovinimui užšaldant skirti buteliukai turėjo sterilius guminius kamščius. Buteliukai buvo įdedami į šaldiklį-džiovintuvą su įtaisų, užkemšančiu buteliukus pasibaigus sublimavimo-džiovinimo procesui. Tirpalai buvo užšaldomi iki -50 °C temperatūros. Džiovinimas buvo vykdomas 0.1 mbar slėgyje, laipsniškai keliant lėkštelės temperatūrą iki +40 °C. Džiovinimui pasibaigus, buteliukai buvo užkemšami ir sumažinamas vakuumas. Išėmus buteliukus iš šaldiklio-džiovintuvo, jie buvo uždengiami ir užklijuojamos atitinkamos etiketės. Kiekviename buteliuke buvo po 30 mg paklitakselio. Taip pagamintame vaiste buvo ne daugiau 380 ppm dioksano, 0.5 % etanolio, ir jis buvo stabilus mažiausiai 3 metus.

V pavyzdys.

Taip pat kaip ir I pavyzdyje, po 1500 mg paklitakselio buvo ištirpinta atitinkamai 100-te ml įvairių tirpiklių, kurių sudėtys pateiktos lentelėje:

	Acetonitrilas	1,4-dioksanas	Etanolis	Vanduo
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 %

Preparatai, gauti užšaldžius ir išdžiovinus tirpiklius nuo a iki e, buvo amorfinės formos ir stabilūs 3 metus.

VI pavyzdys.

5 ml sterilaus tirpiklio, sudaryto iš 1980 mg bevandenio etanolio ir 2635 mg polioksietilinto ricinos aliejaus, buvo pridedama į šalčiu išdžiovintą medžiagą, gautą pagal I – V pavyzdžius. Paklitakselis tuoj pat visiškai ištirpo. Gautas tirpalas buvo stabilus mažiausiai 2 metus, esant +4 °C temperatūrai, ir mažiausiai 3 mėnesius, esant kambario temperatūrai. Šis tirpalas yra koncentratas, ir pridedamas į tinkamą infuzinį skystį, kaip pateikta VIII pavyzdyje.

VII pavyzdys.

5 ml sterilaus tirpiklio, sudaryto iš 300 mg polisorbato 80, 3400 mg farmakopėjinio polioksietilenglikolio 300 ir 1300 mg bevandenio etanolio, buvo pridedama į šalčiu išdžiovintą medžiagą, gautą kaip aprašyta pavyzdžiuose I – V. Paklitakselis tuoj pat visiškai ištirpo. Gautas tirpalas buvo stabilus mažiausiai 8 valandas kambario temperatūroje. Šis tirpalas yra koncentratas, ir pridedamas į tinkamą infuzinį skystį, kaip pateikta VIII pavyzdyje.

VIII pavyzdys.

Koncentratas, gautas pavyzdžiuose VI ir VII buvo praskiedžiamas, siekiant gauti paklitakselio galutinę koncentraciją 0.3-1.2 mg/ml, intraveniniam naudojimui. Praskiedimui buvo naudojami: 0.9 % natrio chlorido tirpalas, 5 % gliukozės tirpalas ir kiti infuziniai skysčiai, tokie kaip Ringerio tirpalas, 5 % gliukozės tirpalo ir 0.9 % natrio chlorido tirpalo mišinys, 5 % gliukozės tirpalo ir Ringerio tirpalo mišinys, 5 % sorbitolio tirpalas, 6 % dekstrano tirpalas, 10 % arba 20 % arba 30 % aliejaus emulsija vandenyje parenteraliniam maitinimui.

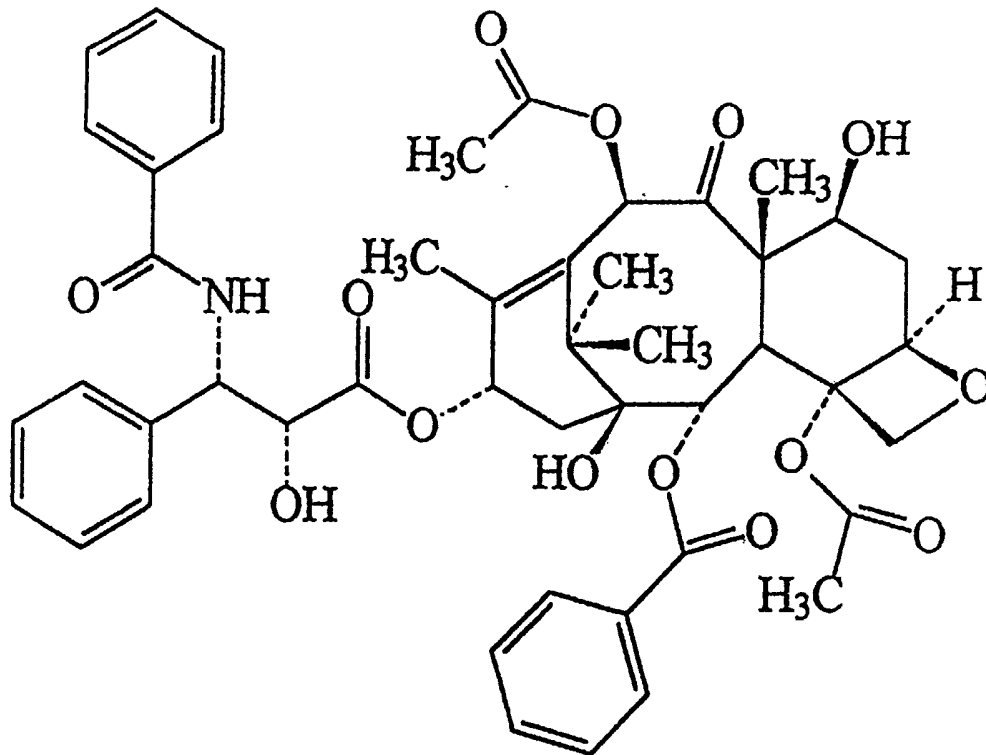
Šie tirpalai kambario temperatūroje buvo stabilūs mažiausiai 6 valandas, ir tai įgalino saugų jų skyrimą pacientui.

IX pavyzdys.

150 mg šalčiu išdžiovintos medžiagos, gautos pagal pavyzdžius I-V, buvo pridėta į 500 ml 30 % sojų aliejaus emulsiją intraveninei infuzijai. Gautas skystis buvo rūpestingai maišomas, kol pilnai ištirps paklitakselis. Gauta emulsija kambario temperatūroje buvo stabili mažiausiai 8 valandas ir gali būti įvedama pacientui intraveniniu būdu.

Išradimo apibrėžtis

1. Priešvėžinio vaisto, turinčio paklitakselį formulės:



stabili farmacinė forma b e s i s k i r i a n t i tuo, kad tai yra kieta, amorfinė veikliosios medžiagos forma, turinti platų paviršių, su galimais smulkiakristaliniais priedais.

2. Priešvėžinio vaisto stabilios farmacinės formos pagal 1 punktą gamybos būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kristalinį paklitakselį tirpina neutraliame organiniame tirpiklyje, kuris pasirenkamas iš grupės, apimančios acetonitrilą, dioksana, etanolį arba šių tirpiklių mišinį, su galimu vandens priedu, su sąlyga, kad keletų tirpiklių kiekis mišinyje sudarytų nuo 5 % iki 95 %, o vandens kiekis būtų nuo 0 iki 60%; gautas tirpalas gali būti filtruojamas, užšaldomas ir tirpikliai pašalinami sublimuojant, esant sumažintam slėgiui, žemai temperatūrai, o po to preparatas gali būti išskirstomas dozėmis, esant sąlygoms, užtikrinančioms jo sterilumą.
3. Būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad perfiltruotas per sterilizuojantį filtrą paklitakselio tirpalas pirmiausiai aseptinėmis sąlygomis,

dozuojamas į indus, po to užšaldomas ir tirpikliai pašalinami sublimuojant, esant sumažintam slėgiui ir žemai temperatūrai.

4. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpiklį pašalina sublimuojant, esant temperatūrai intervale nuo -60°C iki $+50^{\circ}\text{C}$.
5. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kelių tirpiklių kiekis mišinyje yra nuo 5 % iki 95 %, o vandens kiekis yra nuo 1 % iki 60 %.

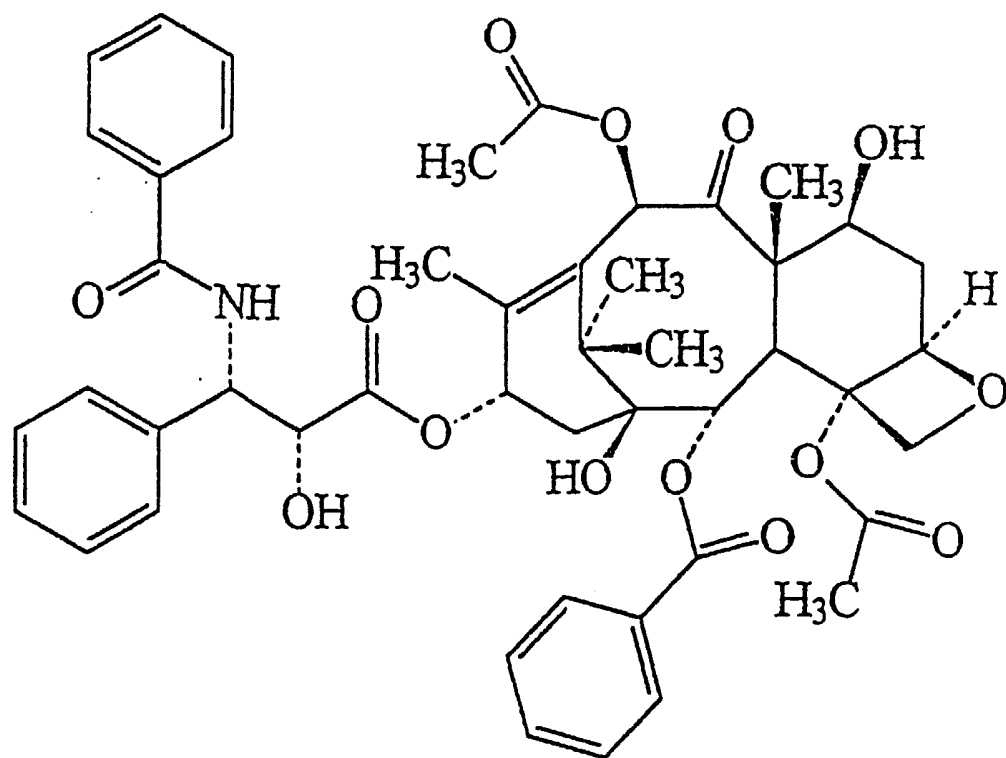


fig. 1



fig.2

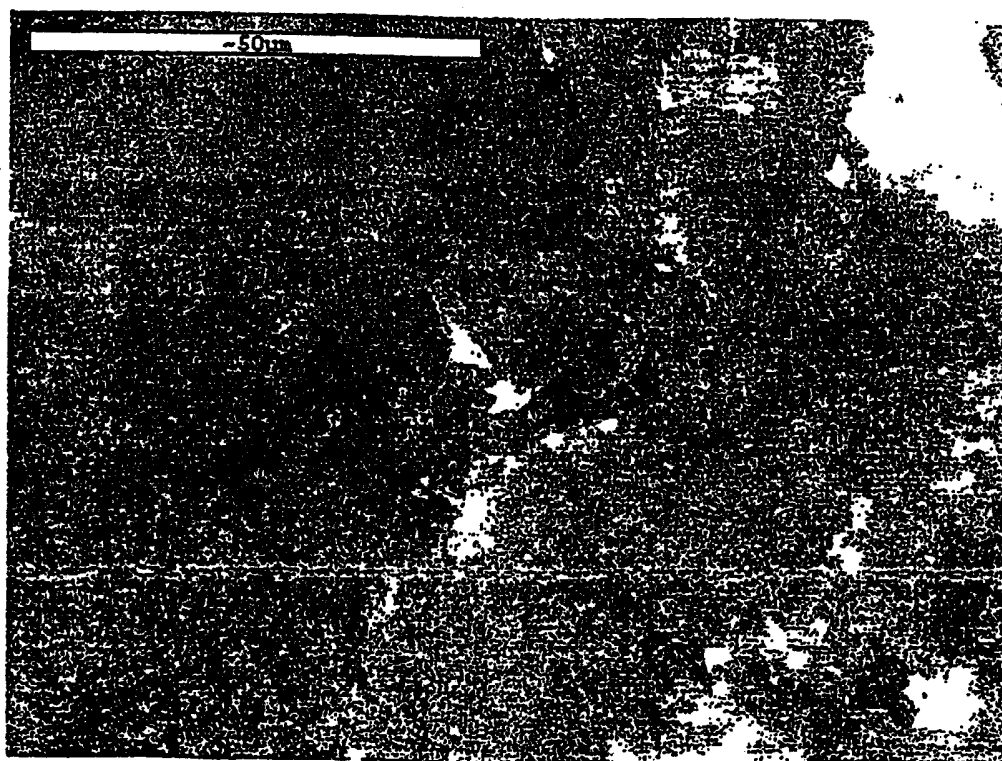


fig.3