

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038105

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.07.07

(21) Номер заявки
201800311

(22) Дата подачи заявки
2018.06.13

(51) Int. Cl. A61K 31/69 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
F26B 5/06 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ
БОРТЕЗОМИБ, ПРОДУКТ СПОСОБА

(43) 2019.12.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТЮТОР С.А.С.И.Ф.И.А. (AR)

(72) Изобретатель:
Прочазка Фернандо, Кастанья
Эдгардо, Гомез Эрнан (AR)

(74) Представитель:
Безрукова О.М. (RU)

(56) WO-A1-2014102755
RU-C2-2279872

Чуешов В.И. и др. Промышленная
технология лекарств: Учебник, том. I, МТК-Книга,
Издательство НФАУ, 2002, с. 560, с. 503-506

(57) В изобретении описан способ получения фармацевтической композиции, содержащей в качестве действующего вещества бортезомиб, в форме лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций. Предпочтительно используют лиофилизированный порошок для приготовления раствора во флаконах. Предложенный способ обеспечивает получение фармацевтической композиции с высокой стабильностью и низким содержанием примесей.

038105 B1

038105 B1

038105

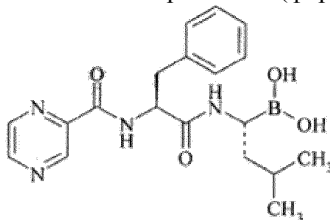
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтической промышленности, более точно, к способу получения фармацевтической композиции в форме раствора для инъекций, содержащей бортезомиб в качестве действующего вещества, и к фармацевтической композиции, которую получают заявленным способом.

Предшествующий уровень техники

Соединение [(1R)-3-метил-1-[[[(2S)-1-оксо-3-фенил-2-[(пиразинилкарбонил)амино]пропил]амино]бутил]бороновая кислота, также известное как бортезомиб (формула I)



Формула I

является противоопухолевым веществом и используется в терапевтических целях в качестве ингибитора протеасом.

В патенте US 5,780,454 описан бортезомиб и его фармацевтически приемлемые соли, содержащие бортезомиб, фармацевтическая композиция и применение для ингибирования функции протеасом у млекопитающих. Дополнительно описан способ получения бортезомиба и его аналогов.

Полиморфизм определяют как способность вещества существовать в форме двух или более кристаллических фаз, различающихся расположением и/или конформацией молекул в кристаллической решетке. Таким образом, строго говоря, полиморфы представляют собой разные кристаллические формы одного и того же чистого вещества, которые различаются расположением и/или конфигурацией молекул. Полиморфные модификации могут различаться также по своим физическим свойствам, таким как точка плавления, растворимость, рентгеновская дифракционная картина и т.д. Хотя после растворения вещества эти различия исчезают, они заметно влияют на фармацевтически значимые свойства твердой формы, такие как, например, скорость растворения и стабильность. Эти свойства могут оказывать значительное влияние на процессинг, срок хранения и коммерческое признание полиморфного соединения. Поэтому важно исследовать твердые формы лекарства, включая все полиморфные формы, и определить стабильность, растворение и текучесть каждой из них. Полиморфные формы вещества можно определить, используя аналитические методы, например рентгеновскую дифракцию, дифференциальную сканирующую калориметрию и спектроскопию.

Большое значение для получения кристаллической формы, а не других форм, имеют среда растворителя и режим кристаллизации.

Бортезомиб может существовать в разных полиморфных модификациях, отличающихся друг от друга по стабильности, физическим свойствам, спектральным данным и способам получения.

В патенте US 6,713,446 описана лиофилизированная композиция сложных эфиров бортезомиба. В соответствии с этим патентом бортезомиб, полученный способом по патенту US 5,780,454, представляет собой белый аморфный порошок. В публикациях WO 2011/07912 и WO 2011/099018 описаны способы получения полиморфных форм I, II и аморфного бортезомиба.

Настоящее изобретение решает задачу создания новых технологических способов для производства улучшенного готового фармацевтического продукта бортезомиба.

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении описан способ получения фармацевтической композиции, содержащей бортезомиб в качестве действующего вещества, в форме лиофилизированного раствора для инъекций. Предложенный способ обеспечивает получение фармацевтической композиции, имеющей высокую стабильность и низкое содержание сопутствующих примесей.

Ллиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций дозируют по флаконам. Готовый фармацевтический продукт вводят внутривенно.

Способ получения фармацевтической композиции в форме лиофилизированного порошкового раствора для инъекций включает получение раствора действующего вещества с последующей его лиофилизацией.

Способ получения фармацевтической композиции бортезомиба в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций, содержащего бортезомиб в качестве активного ингредиента, предусматривает получение раствора бортезомиба с вспомогательными веществами, последующую стерилизационную фильтрацию и лиофилизацию раствора, включающую замораживание и высушивание, отличающийся тем, что замораживание осуществляют при температурном режиме по крайней мере от -20°C до -10°C с последующим охлаждением до температурного интервала от -40°C до -47°C.

Краткое описание чертежей

Настоящее изобретение проиллюстрировано следующими чертежами:

фиг. 1 - рентгеновская порошковая дифрактограмма бортезомиба.

фиг. 2 - определение характеристик бортезомиба методами ^1H ЯМР- и ^{13}C ЯМР-спектроскопии.

Спектры измеряли в растворе диметилсульфоксида, используя спектрофотометр Bruker Avance II 500 (спектры ^1H - 500.13 МГц, ^{13}C - 125.76 МГц, соответственно). Для измерения спектров в экспериментах COSY, HSQC-ed и HMBC использовали спектры из библиотеки спектрометра. Масс-спектр измеряли в растворе ацетонитрил-вода, используя спектрометр Bruker microTOF-Q II после прямого ввода пробы;

фиг. 3 - хроматограмма бортезомиба;

фиг. 4 - хроматограмма фармацевтической композиции согласно изобретению, содержащей бортезомиб в качестве действующего вещества.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предложен способ получения фармацевтической композиции, содержащей бортезомиб в качестве действующего вещества, в форме лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций. Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций предпочтительно дозирован по флаконам. Предложенный способ позволяет получать фармацевтическую композицию, имеющую высокую стабильность и низкое процентное содержание примесей.

Способ получения фармацевтической композиции бортезомиба в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций, содержащего бортезомиб в качестве активного ингредиента, предусматривает получение раствора бортезомиба с вспомогательными веществами, последующую стерилизационную фильтрацию и лиофилизацию раствора, включающую замораживание и высушивание, отличающийся тем, что замораживание осуществляют при температурном режиме по крайней мере от -20°C до -10°C с последующим охлаждением до температурного интервала от -40°C до -47°C .

Техническим результатом, на который направлено предложенное изобретение, является оптимизация процесса, позволяющего получать лиофилизированный препарат бортезомиба с высокой степенью стабильности и низким процентом содержания примесей для лечения онкологических заболеваний.

Способ получения фармацевтической композиции в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций предусматривает получение раствора активного ингредиента и последующую стерилизационную фильтрацию и лиофилизацию, включающую:

замораживание при низких температурах;

сушку путем сублимации льда, содержащегося в замороженном продукте, как правило, при очень низком давлении.

Замораживание материала

Любой продукт следует замораживать таким способом, чтобы гарантировать отсутствие изменений во время последующего процесса сублимации. Важными параметрами замораживания являются:

температура, при которой происходит максимальное отвердевание;

оптимальная скорость охлаждения;

минимальная начальная температура плавления.

Цель этого процесса заключается в том, чтобы обеспечить твердую структуру уже замороженного продукта без пустот, в которых находится концентрированная жидкость, поскольку при такой структуре сушка происходит полностью посредством сублимации. После замораживания могут быть получены различные смеси структур, включая кристаллы льда, эвтектические структуры, смеси эвтектических аморфных стекловидных зон. Образованию таких зон способствует присутствие сахаров, спиртов, кетон, альдегидов и кислот и также высокие концентрации твердых частиц в начальном продукте.

Сублимационная сушка

Процесс сушки не обязательно должен проводиться при низком давлении, но в таких условиях процесс диффузии происходит существенно более результативно. Для превращения льда в пар требуется большое количество энергии, поступающей в условиях высокого вакуума, поскольку высыхающая граница перемещается в направлении внутренней области образца и тепло должно пересечь замерзшие слои, создавая существенный риск плавления промежуточного материала или сжигания поверхности уже сухого продукта.

В процессе лиофилизации, с началом роста теплоты сублимации между сухим слоем и замороженным слоем образца образуется фронтальная граница или граница зоны сублимации, которая постепенно увеличивается при температуре поверхности контактного взаимодействия, соответствующей определенному давлению насыщения.

Массоперенос осуществляется посредством миграции паров через сухой слой образца под действием разности давлений и такой перенос является высоким при большой разности давлений.

Выделяют следующие три фазы:

1-я фаза основана на теплопроводности. Вначале, при нагревании образца, скорость сублимации быстро возрастает, пока не достигнет максимального значения. Это относительно короткая фаза, во время которой из продукта удаляется большая часть воды (от 75 до 90%). Во время этой фазы преобладает

механизм переноса тепла за счет теплопроводности.

Во время 2-й фазы, представляющей первую диффузионную фазу, скорость сублимации значительно снижается из-за образования пористого слоя сухого материала, оказывающего нарастающее сопротивление тепловому и паровому потокам.

В 3-й фазе (вторая диффузионная фаза) скорость сублимации продолжает снижаться и приближается к нулю вследствие того, что теплота, требуемая для удаления связанной воды, превосходит теплоту сублимации. Поскольку при низкой влажности диффузионная способность паров заметно снижается, на этой стадии можно повысить температуру нагрева и продукта до значений, близких к 50°C, в зависимости от обрабатываемого материала.

Во время теплопередачи и массопереноса объединенное воздействие градиентов температуры и давления выступает в качестве движущей силы, которая должна преодолеть сопротивление, обусловленное толщиной и физическими характеристиками образца. Важную роль играет толщина образца. При меньшей толщине образца сопротивление тепловому и массовому потокам меньше, чем в случае более толстого образца. Теплопередача осуществляется в результате теплопроводности: конвекции газов и излучения, или сочетания этих двух механизмов. При очень низком давлении преобладающим механизмом является излучение.

Лиофилизация предусматривает добавление воды к веществу с последующим замораживанием полученной суспензии или раствора и возгонкой содержащейся в веществе воды. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения к суспензии/раствору добавляют по крайней мере один органический растворитель. В других предпочтительных вариантах осуществления изобретения суспензия/раствор дополнительно включают вспомогательное вещество.

Растворители, используемые в настоящем изобретении, включают воду и органические растворители, образующие стабильные растворы бортезомиба, в которых это соединение не подвергается заметному разложению и которые могут быть подвергнуты выпариванию/возгонке посредством лиофилизации. Примеры подходящих органических растворителей включают, например, метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, трет-бутанол или смеси перечисленных веществ. Предпочтительным органическим растворителем является трет-бутанол.

Продукт, полученный заявленным способом, обладает высокой стабильностью в течение срока хранения и низким содержанием примесей.

Способ получения фармацевтической композиции в форме лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций включает стадию получения раствора действующего вещества и последующую стадию лиофилизации.

В предложенном способе получения фармацевтической композиции в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций, включающем стадии получения раствора активного ингредиента и последующего процесса лиофилизации, раствор бортезомиба для лиофилизации готовят в соответствии с примером 1.

Процесс лиофилизации начинается со стадии охлаждения со скоростью от 5 до 10°C/ч до температуры по крайней мере -20°C, затем повышают температуру до по крайней мере -10°C с последующим быстрым охлаждением со скоростью 8-12°C/ч до температуры от -40°C до -47°C.

Завершают стадию охлаждения путем выдерживания лиофилизируемого блока при температуре от -35°C до -38°C в течение 9-12 ч.

Повышение и резкое снижение температуры обеспечивает изменение кристаллической структуры замораживаемой массы, предотвращая разрушение лиофилизируемого блока.

Стадия первичной сублимации начинается с линейного повышения температуры со скоростью от 1,0 до 1,5°C/ч, чтобы достичь температуры по крайней мере -10°C и затем приступить к созданию вакуума.

Поддерживают изократический температурный режим в течение 5-7 ч, затем продолжают линейно повышать температуру со скоростью от 0,5 до 2,5°C/ч до температуры 25-35°C.

Продолжают стадию сушки при изократическом повышении температуры от 35°C, чтобы остаточная влажность не превышала 2,0%.

Осуществляют лиофильную сушку в течение 55-80 ч.

Режим замораживания, осуществляемого до достижения температуры по крайней мере -20°C, затем повышения температуры до около -10°C с последующим охлаждением до температурного интервала от -40°C до -47°C, обеспечивает кристаллическую перестройку без вскипания материала, подвергающегося лиофилизации, а также улучшенную стабильность готового продукта, низкий процент содержания в нём примесей, что демонстрируют сравнительные данные, представленные в примере 4 (табл. 1).

В таблице представлены сравнительные данные стабильности и содержания примесей в продукте, полученном без использования на стадии замораживания повышения температуры перед последующим понижением температуры (контроль), и продукте, полученном способом согласно изобретению, после хранения в течение 24 месяцев при 25°C и 60% влажности.

Способ согласно изобретению обеспечивает однородность различных партий готового продукта (высокую степень соответствия различных партий) в период срока хранения. Продукт может храниться

при температуре окружающей среды ниже 25-30°C до 24 месяцев.

Настоящее изобретение проиллюстрировано следующими примерами:

Пример 1. Получение раствора бортезомиба для лиофилизации.

Для получения раствора с концентрацией маннитола от 0,5 до 1,5 мг/мл маннитол растворяют в воде для инъекций, взятой в количестве 45-55% от конечной массы приготавливаемого раствора, при температуре от 20 до 30°C.

Затем в течение 5-10 мин при перемешивании добавляют 100% маннитола. Через 5-10 мин добавляют трет-бутанол при перемешивании со скоростью 5-8 об/мин.

Затем медленно добавляют бортезомиб до полного растворения действующего вещества, медленно внося бортезомиб в воронку конуса, образующегося при перемешивании.

Доводят pH раствора до 4,0-6,0, используя для этого 0,1 N раствор соляной кислоты или 0,1 N раствор гидроксида натрия.

Фильтруют раствор в стерильных условиях и разливают по ампулам с целью последующей лиофилизации. Стерилизационную фильтрацию осуществляют при давлении 0,2-0,7 Па.

Флаконы (ампулы) для сублимационной сушки предварительно охлаждают при температуре от 0°C до -10°C. Объём порций предпочтительно составляет 3,5-3,7 мл.

В предпочтительном осуществлении способа продукт содержит действующее вещество в количестве 3,5 и 35,0 мг маннитола.

Пример 2. Лيوфилизация.

Лотки для лиофильной сушки предварительно выдерживают при температуре от -2°C до -7°C с целью быстрого охлаждения.

Процесс лиофилизации начинают со стадии охлаждения со скоростью от 5°C/ч до температуры около -20°C, затем повышают температуру до около -10°C с последующим быстрым охлаждением со скоростью 8°C/ч до температуры -40°C.

Завершают стадию охлаждения при температурном режиме -35°C в течение 12 ч до полного охлаждения.

Стадия первичной сублимации начинается с линейного повышения температуры со скоростью около 1,0°C/ч до достижения температуры около -10°C. Поддерживают изократический температурный режим в течение 5 ч, затем продолжают линейно повышать температуру со скоростью 0,5°C/ч до температуры 35°C.

Продолжают стадию сушки при изократическом повышении температуры от 35°C до достижения остаточной влажности, не превышающей 2,0%.

Осуществляют лиофильную сушку в течение 55 ч.

Пример 3. Лيوфилизация.

Процесс лиофилизации начинается со стадии охлаждения со скоростью 10°C/ч до температуры по крайней мере -20°C, затем повышают температуру до по крайней мере -10°C с последующим быстрым охлаждением со скоростью 12°C/ч до температуры -47°C.

Завершают стадию охлаждения путем выдерживания лиофилизуемого блока при температуре -38°C в течение 9 ч.

Повышение и резкое снижение температуры обеспечивает изменение кристаллической структуры замораживаемой массы, предотвращая разрушение лиофилизуемого блока.

Стадия первичной сублимации начинается с линейного повышения температуры со скоростью около 1,5°C/ч до достижения температуры по крайней мере -10°C. Поддерживают изократический температурный режим в течение 7 ч, затем продолжают линейно повышать температуру со скоростью 2,5°C/ч до температуры 25°C.

Продолжают стадию сушки при изократическом повышении температуры от 35°C до достижения остаточной влажности, не превышающей 2,0%.

Осуществляют лиофильную сушку в течение 80 ч.

Пример 4. Данные стабильности продукта согласно изобретению и загрузки в нём примесей.

Раствор для лиофилизации готовили согласно примеру 1.

Леофилизация осуществлялась в соответствии с примером 2 (партия 1) и примером 3 (партия 2).

Сравнительные данные стабильности и содержания примесей в продукте, полученном без использования на стадии замораживания повышения температуры перед резким её понижением (контроль), и продукте, полученном согласно изобретению (партия 1 [форма II] и партия 2 [аморфный бортезомиб]), после хранения в течение 24 месяцев при 25°C и 60% влажности, представлены в таблице. Содержание примесей определялось с помощью хроматографического анализа (см. фиг. 4. Хроматограмма фармацевтической композиции согласно изобретению, партия 2).

	Бортезомиб 3,5 мг		
	25°C/60% влажности – 24 месяца		
	Контроль	ПАРТИЯ 1	ПАРТИЯ 2
Суммарная примесь	1,39%	0,73%	0,51%

Содержание примесей в продукте партий 1 и 2 через 24 месяца хранения при 25°C и 60% влажности составляло 0,75 и 0,54% соответственно. Содержание примесей в контрольном продукте через месяц хранения при 25°C и 60% влажности составляло 1,39%. Представленные в таблице данные свидетельствуют об улучшенной стабильности продукта, полученного согласно изобретению, и более низком содержании в нём примесей по сравнению с контролем.

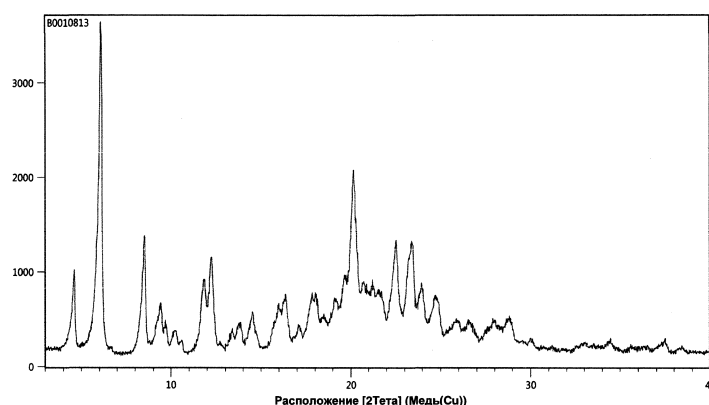
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения фармацевтической композиции бортезомиба в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций, содержащего бортезомиб в качестве активного ингредиента, предусматривающий получение раствора бортезомиба с вспомогательными веществами, последующую стерилизационную фильтрацию и лиофилизацию раствора, включающую замораживание и сублимацию, отличающийся тем, что замораживание осуществляют до достижения температуры -20°C, после достижения температуры -20°C температуру повышают до около -10°C с последующим охлаждением (сверхзамораживанием) до температурного интервала от -40°C до -47°C, причем замораживание до температуры -20°C осуществляют при температурном режиме 5-10°C/ч, и после повышения температуры до около -10°C замораживание до температуры от -40°C до -47°C осуществляют при температурном режиме 8-12°C/ч и затем осуществляют сублимацию.

2. Способ получения фармацевтической композиции бортезомиба по п.1, отличающийся тем, что сублимация включает стадию первичной сублимации, которую начинают при температурном режиме 1,0-1,5°C/ч до достижения температуры -10°C.

3. Способ получения фармацевтической композиции бортезомиба по п.2, отличающийся тем, что поддерживают изократический температурный режим около -10°C в течение 5-7 ч, затем продолжают линейно повышать температуру со скоростью от 0,5 до 2,5°C/ч до температуры 25-35°C.

РЕНТГЕНОВСКАЯ ПОРОШКОВАЯ ДИФРАКТОГРАММА БОРТЕЗОМИБА



Фиг. 1

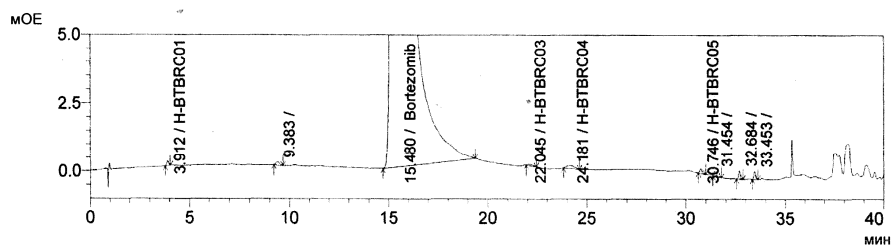
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК БОРТЕЗОМИБА МЕТОДАМИ ¹H ЯМР- И

¹³C ЯМР- СПЕКТРОСКОПИИ

	¹³ C ЯМР (ppm)	¹ H ЯМР (ppm)
1	43,39 (s a)	2,632 (1H, dt, J = 3,8 y 7,1 Hz)
2	40,47	1,294 (1H, dt, J = 13,8 y 6,9 Hz)
		1,183 (1H, dt, J = 13,9 y 6,9 Hz)
3	25,49	1,529 (1H, non, J = 6,8 Hz)
4	22,95	0,760 (3H, d, J = 6,6 Hz)
5	23,46	0,754 (3H, d, J = 6,5 Hz)
1'	173,23	-
2'	52,15	4,904 (dt, J = 5,5 y 8,6 Hz)
3'	37,70	3,154 (dd, J = 13,6 y 5,3 Hz)
		3,102 (dd, J = 13,8 y 8,7 Hz)
1''	137,37	-
2'',6''	129,76	7,224 (2H, dd, J = 8,2 y 1,2 Hz)
3'',5''	128,55	7,186 (2H, t, J = 7,4 Hz)
4''	126,91	7,128 (1H, t ancho, J = 7,1 Hz)
2'''	144,53	-
3'''	143,97	9,087 (1H, d, J = 1,4 Hz)
5'''	148,20	8,842 (1H, d, J = 2,5 Hz)
6'''	143,80	8,712 (1H, dd, J = 2,5 y 1,4 Hz)
2'''-C=O	163,00	-
1-NH	-	8,895 (1H, m)*
2'-NH	-	8,900 (1H, d, J = 8,6 Hz)

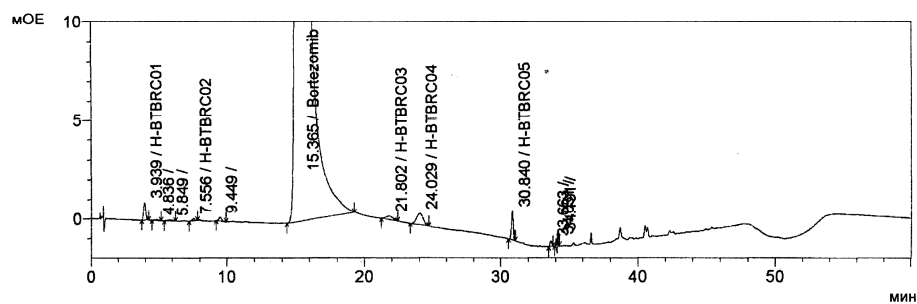
Фиг. 2

ХРОМАТОГРАММА БОРТЕЗОМИБА



Фиг. 3

ХРОМАТОГРАММА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ СОГЛАСНО
ИЗОБРЕТЕНИЮ, СОДЕРЖАЩЕЙ БОРТЕЗОМИБ В КАЧЕСТВЕ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА



Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2