

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038700**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.10.07

(21) Номер заявки
201800229

(22) Дата подачи заявки
2018.04.26

(51) Int. Cl. *A61K 9/19* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61J 3/02 (2006.01)
F26B 5/06 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ ПЕМЕТРЕКСЕДА ДИНАТРИЯ**

(43) **2019.10.31**

(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) CN-A-103239415
MONICA ROSA et al. Improving heat transfer
at the bottom of vials for consistent freeze drying with
unidirectional structured ice. AAPS PharmSciTech,
2016, vol. 17, No. 5, p. 1049-1059, реферат
CN-A-102106833
CN-A-103494777

(57) Изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции, содержащей пеметрексед динатрий 2,5-гидрат в качестве активного ингредиента, в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций. Предлагаемый способ обеспечивает получение фармацевтической композиции с высокой стабильностью и низкой загрузкой примесей.

B1

038700

038700

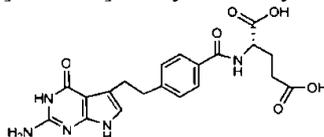
B1

Область изобретения

Данное изобретение относится к области фармацевтической промышленности, в частности к способу получения фармацевтической композиции, содержащей пеметрексед динатрия 2,5 гидрат в качестве активного ингредиента, и фармацевтической композиции, полученной предложенным способом.

Предпосылки создания изобретения

Пеметрексед (Пеметрексед динатрий 2,5-гидрат) представляет N-[4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-5-ил)этил]бензоил]-L-глутаминовую кислоту формулы 1



Пеметрексед принадлежит к классу противоопухолевых препаратов, представляющих фолатные антиметаболиты. Являющийся антагонистом фолиевой кислоты, пеметрексед ингибирует три фермента, вовлечённых в синтез пуринов и пиримидинов: тимидилатсинтазу (TS), дигидрофолатредуктазу (DHFR), глицинамид-рибонуклеотид-формилтрансферазу (GARFT). Путём ингибирования синтеза предшественников пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов пеметрексед предотвращает синтез ДНК и РНК, которые необходимы для роста и выживания как нормальных, так и опухолевых клеток.

Пеметрексед предлагают использовать в составе комбинированной терапии с метоксимином для лечения рака легкого, колоректального рака, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака почки, рака эндометрия, рака желудка, рака печени и рака молочной железы (патент RU 2423114), в составе комбинированной противоопухолевой терапии с гемцитабином (заявка на патент RU 2010101093), люкантоном (заявка на патент RU 2010139840), а также в качестве противоопухолевого средства на основе платины (заявка на патент RU 2006122350).

Активные терапевтические вещества могут быть получены в виде различных форм, таких как сольваты, гидраты или производные и соли, могут быть аморфными или могут существовать как различные кристаллические полиморфы.

Изменяя форму активного терапевтического вещества, можно изменять их физические свойства. Например, различные твердые формы активных терапевтических веществ обычно имеют разную растворимость, так что более термодинамически стабильная твердая форма менее растворима, чем менее термодинамически стабильная твердая форма. Твердые формы могут также отличаться по свойствам, таким как срок годности, биодоступность, морфология, давление пара, плотность, цвет и сжимаемость. Соответственно, изменение состояния является одним из многих способов модуляции физических и фармакологических свойств активного терапевтического вещества.

Патент США № 5344932, который включен в настоящее описание посредством ссылки во всей его полноте, относится к производным N-[4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-5-ил)этил]бензоил]-L-глутаминовой кислоты.

В публикации международной заявки WO 2001/014379 описывается кристаллическая форма пеметрекседа динатрия в виде гидрата, которая может содержать примерно от 0,01 до 3 экв. воды, в зависимости от относительной влажности в условиях хранения, предпочтительно от 2 до 3 экв. воды, наиболее предпочтительно 2,4-2,9 экв. воды. Следовательно, описанная "гидратная" форма вследствие таких недостатков, как гигроскопичность и содержание переменных количеств воды в условиях относительной влажности, не подходит для приготовления готовой лекарственной формы пеметрекседа динатрия.

В патенте США № 7138521 описывается другая кристаллическая форма пеметрекседа динатрия - гептагидратная, которая более стабильна, чем 2,5-гидрат. Основными преимуществами кристаллической формы гептагидрата является стабильность по отношению к содержанию растворителя и росту связанных вещества. Однако кристаллическая форма гептагидрата превращается в кристаллическую форму 2,5-гидрата путем отщепления молекулы воды в результате воздействия повышенных температур, низкой влажности и/или вакуума.

Принимая во внимание указанные недостатки, способ получения гептагидрата требует определенных критических условий, описанных в патенте США № 7138521, один из которых связан с сушкой под влажным азотом для удаления ацетона при поддержании требуемого содержания воды. Ввиду вышеизложенного "гептагидратная кристаллическая форма" также не является подходящей для получения готовой лекарственной формы пеметрекседа динатрия. Ее главным недостатком является полиморфная стабильность при низкой влажности и/или в условиях вакуума и/или повышенных температур за счет превращения одного гидрата в другой путем потери молекулы воды.

В публикации международной заявки WO 2011/064256 и патенте Китая № 1778802 описываются различные кристаллические формы пеметрекседа динатрия, однако их разнообразие не способствует решению проблемы получения стабильных готовых лекарственных форм.

В международных заявках № WO 2008/021405, WO 2010/031357 описываются различные кристаллические формы пеметрекседа и способы их получения.

В заявках на патент Китая № CN 101033227, CN 10691371 и CN 1552713 описаны различные новые

соли пеметрекседа и способы их получения.

Однако полиморфные формы этих солей могут быть непригодными для получения стабильных готовых лекарственных форм пеметрекседа из-за их физико-химических свойств, в частности, таких как более низкая растворимость.

Для разрешения трудностей, связанных с гигроскопическим характером и полиморфной стабильностью известных форм пеметрекседа динатрия, настоящее изобретение решает задачу создания новых технологических способов для производства улучшенного готового фармацевтического продукта пеметрекседа динатрия, обладающего улучшенными физическими свойствами и лишенного недостатков известных полиморфных форм пеметрекседа и его солей.

Краткое описание изобретения

Данное изобретение описывает способ получения фармацевтической композиции, содержащей пеметрекседа динатрия 2,5-гидрат в качестве активного ингредиента, в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций.

Способ получения фармацевтической композиции пеметрекседа динатрия 2,5-гидрата в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций, содержащего пеметрекседа динатрия 2,5-гидрат в качестве активного ингредиента, предусматривает получение раствора пеметрекседа динатрия 2,5-дигидрата со 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 до -10°C с последующим охлаждением до температурного интервала от -38 до -45°C .

Ллиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций дозируют во флаконах. Раствор вводится внутривенно. Предлагаемый способ позволяет получить фармацевтическую композицию с высокой степенью стабильности и низкой загрузкой примесей. Ллиофилизированный продукт согласно предложенному способу может храниться в течение длительного времени без изменения физических и химических характеристик.

Изобретение иллюстрируется следующими фигурами

Краткое описание фигур

Фиг. 1А. Порошковая рентгеновская дифракция пеметрекседа динатрия 2,5-гидрата.

Фиг. 1В. Порошковая рентгеновская дифракция двух партий конечного продукта предложенного способа

Фиг. 2. Водородный и углеродный состав пеметрекседа динатрия 2,5-гидрата.

Фиг. 3. Хроматографический профиль пеметрекседа динатрия 2,5-гидрата.

Подробное описание изобретения

Данное изобретение описывает способ получения фармацевтической композиции, содержащей пеметрекседа динатрия 2,5-гидрат в качестве активного ингредиента, в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций.

Способ получения фармацевтической композиции пеметрекседа динатрия 2,5-гидрата в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций, содержащего пеметрекседа динатрия 2,5-гидрат в качестве активного ингредиента, предусматривает получение раствора пеметрекседа динатрия 2,5-дигидрата со 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 до -14°C с последующим охлаждением до температурного интервала от -43 до -45°C , причем после достижения температурного интервала от -20 до -14°C температуру повышают до около -10°C .

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 сублимацией замороженного продукта при низком давлении.

Ллиофилизация - способ мягкой сушки веществ, при котором высушиваемый препарат замораживают, а затем помещают в вакуумную камеру, в которой происходит возгонка растворителя.

Преимуществами такого способа высушивания являются: отсутствие воздействия на препарат высоких температур, сохранение дисперсной фазы препарата, возможность использования летучих растворителей.

Метод лиофилизации позволяет получать сухие продукты без потери их структурной целостности и активности. Ллиофилизированные препараты при увлажнении восстанавливают свои первоначальные свойства (Mackenzie A.P. Collaps during freeze-drying - qualitative and quantitative aspects. Freeze-during and advanced food technology/Eds. S.A.Golbith, L.Rey, Rothmayr. - London: Academic Press. - P.277-308).

Техническим результатом, на который направлено предложенное изобретение, является оптимизация процесса, позволяющего получать лиофилизированный пеметрекседа динатрия 2,5-гидрат с высокой степенью стабильности и низким процентом содержания примесей для лечения онкологических заболеваний.

Предварительное замораживание высушиваемого продукта является технологически важной стадией процесса сублимационной сушки.

При осуществлении данной стадии следующие аспекты имеют важное значение:

температура, при которой происходит максимальное затвердевание;

скорость охлаждения (замораживания).

Цель этого процесса состоит в том, чтобы обеспечить образование оптимальной структуры кристаллов льда и свободного выхода воды из ледяной матрицы.

После замораживания могут быть получены различные смеси структур, включая кристаллы льда, смеси эвтектических аморфных стекловидных масс. Образованию этих масс способствуют присутствие сахара, спиртов, кетонов, альдегидов и кислот, а также высокие концентрации твердых веществ в исходном продукте.

Процесс сублимационной сушки проходит при низких давлениях, что способствует прямому переходу замороженного растворителя в пар, и в таких условиях диффузионный процесс намного эффективнее. Поскольку граница раздела высушиваемой поверхности движется по направлению к внутренней части образца и тепло пересекает замороженные слои, при высоком вакууме создаётся значительный риск расплавления промежуточного продукта или возгорания поверхности уже сухого продукта.

При осуществлении лиофильной сушки можно выделить три фазы или этапа.

Когда в процессе лиофилизации происходит нагревание, между сухим слоем и замороженным слоем образца образуется фронтальная или сублимационная поверхность раздела, которая постепенно возрастает при температуре поверхности раздела, соответствующей определенному давлению насыщения.

Переход из одного состояния в другое происходит за счет миграции паров через сухой слой образца под действием разности давлений, и этот переход является интенсивным при высокой разнице давлений.

В фазе 1 первоначально при нагревании образца скорость сублимации быстро растет, пока не достигнет максимума. Эта фаза относительно короткая, и большая часть воды (между 75-90%) удаляется из продукта. Преобладающим механизмом является перенос тепла за счет теплопроводности.

В фазе 2 (первый диффузионный этап) происходит значительное снижение скорости сублимации за счет образования пористого слоя сухого материала, который обеспечивает повышенную стойкость к потоку тепла и пара.

В фазе 3 (второй диффузионный этап) скорость сублимации продолжает уменьшаться и приближается к нулю. Это связано с тем, что теплота, необходимая для удаления связанной воды, больше, чем теплота сублимации. Поскольку коэффициент диффузии паров заметно уменьшается, когда влажность мала, на этой стадии можно увеличить температуру нагрева и продукта до значений порядка 50°C в зависимости от материала.

Передача тепла осуществляется за счет проводимости: газовой конвекции и излучения (или комбинации обоих механизмов). При очень низком давлении преобладающим механизмом является излучение.

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

Лиофилизацию начинают с этапа замораживания при температурном режиме 5-6°C/ч до достижения температуры по крайней мере -20°C, затем температуру повышают до около -10°C и затем охлаждают предпочтительно при температурном режиме 10°C/ч до -(4-45)°C.

Завершение этапа замораживания происходит при диапазоне от -43 до -45°C за 5-8 ч.

Увеличение температуры и последующее ее понижение производят для достижения кристаллической реструктуризации массы, подлежащей замораживанию.

Стадия первичной сублимации начинается при температурном режиме 0,5-2,5°C/ч до достижения температуры, предпочтительно -10°C, затем начинает образовываться вакуум.

Указанный температурный режим (между 0,5 и 2,5°C/ч) поддерживают от 5 до 7 ч для достижения температуры 25-30°C.

Стадию сушки продолжают при 25-30°C до достижения остаточной влажности менее или равной 3,0%.

Режим замораживания, осуществляемого до достижения температуры по крайней мере -20°C, затем повышения температуры до около -10°C, с последующим охлаждением до -(43-45)°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 и 2).

В табл. 2 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.

В таблице представлены сравнительные данные стабильности и содержания примесей в продукте, полученном без использования на стадии замораживания повышения температуры перед последующим

её понижением (контроль), и продукте, полученном способом согласно изобретению, после хранения в течение 24 месяцев при 30°C и 75% влажности.

Предложенный способ обеспечивает однородность различных партий готового продукта в течение срока службы. Продукт может храниться при температуре окружающей среды ниже 25°C до 24 месяцев.

Настоящее изобретение проиллюстрировано следующими примерами:

Пример 1. Получение раствора для лиофилизации.

Для достижения концентрации от 20 до 30 мг/мл маннитол растворяется в воде для инъекций (от 80 до 90% конечной массы готового раствора) при температуре от 20 до 30°C в течение 5-10 мин.

Затем рН устанавливают между 5,5 и 6,5 с добавлением 0,01н. раствора гидроксида натрия при перемешивании при 5-8 об/мин.

Затем медленно добавляют метрксед 2,5-динатрия гидрат до полного растворения активного ингредиента, медленно по кончику конуса, образующегося при перемешивании.

Доводят рН между 7,0 и 7,5 при помощи 0,1н. соляной кислоты.

Раствор фильтруют и фракционируют во флаконы или ампулы в стерильной области для последующего процесса лиофилизации. Стерилизационную фильтрацию осуществляют под давлением 0,2-0,7 Па, в качестве носителя предпочтительно используют азот.

Поддоны для оборудования для сублимационной сушки предварительно выдерживают при температуре от -10 до -25°C для быстрого охлаждения. Флаконы (ампулы) для сублимационной сушки предварительно охлаждают при температуре от 0 до -10°C. Объём фракций предпочтительно составляет 16-20 мл.

Пример 2. Процесс лиофилизации.

В одном из вариантов осуществления предложенного способа лиофилизацию начинают с этапа предварительного замораживания (охлаждения) при температурном режиме 5-6°C/ч до достижения температуры по крайней мере -20°C, затем температуру повышают до около -10°C с последующим охлаждением, предпочтительно при температурном режиме 10 до -38°C. Завершение этапа замораживания происходит при -38°C в течение 8 ч.

Стадию первичной сублимации начинают при температурном режиме 0,5°C/ч до достижения температуры предпочтительно -10°C и поддерживают температурный режим 0,5-1°C/ч для достижения 25-30°C. Стадию сушки продолжают при температуре 25°C до достижения остаточной влажности 3,0%.

Продукт содержит действующее вещество: пеметрекседа динатрия 2,5-гидрата 607,0 мг, в пересчете на пеметрксед - 500 мг.

Пример 3. Процесс лиофилизации.

В другом варианте осуществления способа согласно изобретению лиофилизацию начинают с этапа охлаждения при температурном режиме 5-6°C/ч до достижения температуры по крайней мере -20°C, затем температуру повышают до около -10°C с последующим замораживанием (охлаждением) при температурном режиме предпочтительно 10 до -45°C/ч.

Завершение этапа охлаждения происходит при -45°C за 5 ч.

Увеличение температуры и резкое её уменьшение производят для достижения кристаллической реструктуризации массы, подлежащей замораживанию.

Стадия первичной сублимации происходит при температурном режиме 1-2,5°C/ч для достижения температуры около -10°C, поддерживают температурный режим 1-2,5°C/ч для достижения температуры 25-30°C. Стадию сушки продолжают при температуре 30°C до достижения остаточной влажности менее 3,0%.

Продукт представляет собой порошок лиофилизированный для приготовления концентрата для инфузий, содержащий предпочтительно 500 мг пеметрекседа динатрия во флаконе.

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

Раствор для лиофилизации готовили согласно примеру 1.

Лиофилизация осуществлялась в соответствии с примером 2 (партии 1 и 3) и примером 3 (партии 2 и 4).

Сравнительные данные стабильности и содержания примесей в продукте, полученном без использования на стадии замораживания повышения температуры перед резким её понижением (партия 1 и партия 2), и продукте, полученном согласно изобретению (партия 3 и партия 4), после хранения в течение 24 месяцев при 25°C и 60% влажности, представлены в табл. 1. Содержание примесей определялось с помощью хроматографического анализа.

Таблица 1

	ПЕМЕТРЕКСЕД ДИНАТРИЙ 500 МГ			
	25°C/60% влажности – 24 месяца			
	ПАРТИЯ 1	ПАРТИЯ 2	ПАРТИЯ 3	ПАРТИЯ 4
	Контроль	Контроль	Продукт согласно изобретению	Продукт согласно изобретению
Общая примесь	1,48%	1,41%	0,7%	0,8%

Содержание примесей в продукте партий 1 и 2 через 24 месяца хранения при 25°C и 60% влажности составляло 1,1 и 0,9% соответственно. Содержание примесей в продукте партий 3 и 4 через месяц хранения при 25°C и 60% влажности составляло 0,69 и 0,78% соответственно. Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют об улучшенной стабильности продукта, полученного согласно изобретению, по сравнению с контролем.

Сравнительные данные стабильности и содержания примесей в продукте, полученном без использования на стадии замораживания повышения температуры перед резким её понижением (партия 1 и партия 2), и продукте, полученном согласно изобретению (партия 3 и партия 4), после хранения в течение 24 месяцев при 30°C и 75% влажности, представлены в табл. 2. Содержание примесей определялось с помощью хроматографического анализа.

Таблица 2

	ПЕМЕТРЕКСЕД ДИНАТРИЙ 500 МГ			
	30°C/75% влажности – 24 месяца			
	ПАРТИЯ 1	ПАРТИЯ 2	ПАРТИЯ 3	ПАРТИЯ 4
	Контроль	Контроль	Продукт согласно изобретению	Продукт согласно изобретению
Общая примесь	1,51%	1,47%	0,73%	0,82%

Содержание примесей в продукте партий 1 и 2 через 24 месяца хранения при 30°C и 75% влажности составляло 1,1 и 1,0% соответственно. Содержание примесей в продукте партий 3 и 4 через месяц хранения при 30°C и 75% влажности составляло 0,71 и 0,81% соответственно. Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют об улучшенной стабильности продукта, полученного согласно изобретению, по сравнению с контролем.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения фармацевтической композиции пеметрекседа динатрия 2,5-гидрата в виде лиофилизованного порошка для приготовления раствора для инъекций, содержащего пеметрекседа динатрия 2,5-гидрат в качестве активного ингредиента, предусматривающий получение раствора пеметрекседа динатрия 2,5-дигидрата со вспомогательными веществами, последующую стерилизационную фильтрацию и лиофилизацию раствора, включающую замораживание и сублимационную сушку, отличающийся тем, что замораживание осуществляют до температуры -20°C, после достижения температуры -20°C температуру повышают до около -10°C с последующим охлаждением до температурного интервала от -38 до -45°C, замораживание до температуры -20°C осуществляют при температурном режиме 5-6°C/ч и замораживание до температуры от -38 до -45°C осуществляют при температурном режиме 10°C/ч.

2. Способ получения фармацевтической композиции пеметрекседа динатрия 2,5-гидрата по п.1, отличающийся тем, что стерилизационную фильтрацию осуществляют под давлением 0,2-0,7 Па.

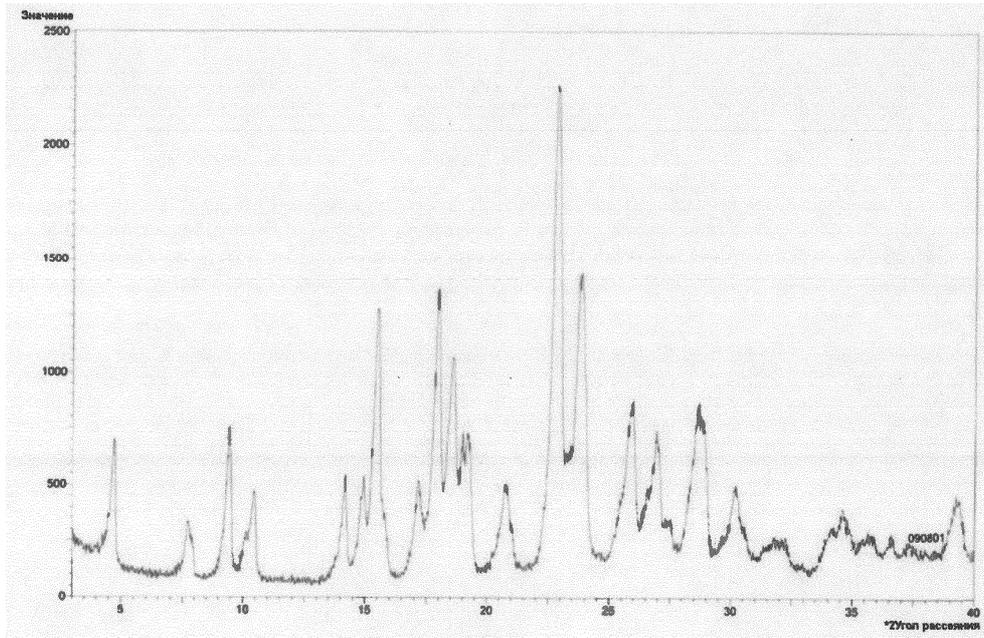
3. Способ получения фармацевтической композиции пеметрекседа динатрия 2,5-гидрата по п.1, отличающийся тем, что поддоны для оборудования для сублимационной сушки предварительно выдерживают при температуре от -10 до -25°C.

4. Способ получения фармацевтической композиции пеметрекседа динатрия 2,5-гидрата по п.1, отличающийся тем, что флаконы (ампулы) для сублимационной сушки предварительно охлаждают при температуре от 0 до -10°C.

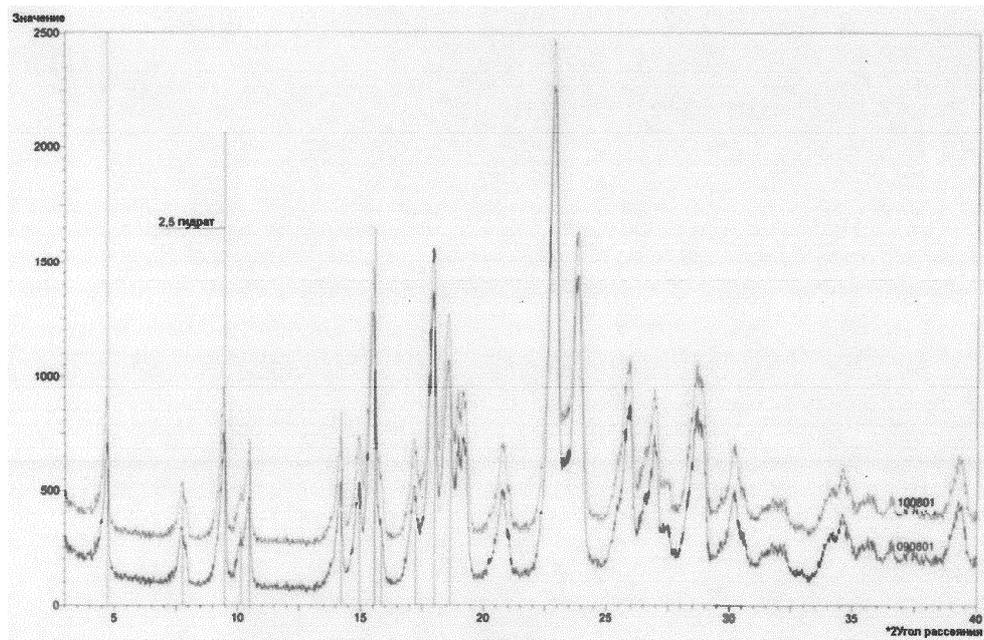
5. Способ получения фармацевтической композиции пеметрекседа динатрия 2,5-гидрата по п.1, отличающийся тем, что сублимационная сушка включает стадию первичной сублимации, которую начинают при температурном режиме 0,5-2,5°C/ч до достижения температуры -10°C.

6. Способ получения фармацевтической композиции пеметрекседа динатрия 2,5-гидрата по п.4, отличающийся тем, что поддерживают температурный режим 0,5-1°C/ч до достижения 25-30°C.

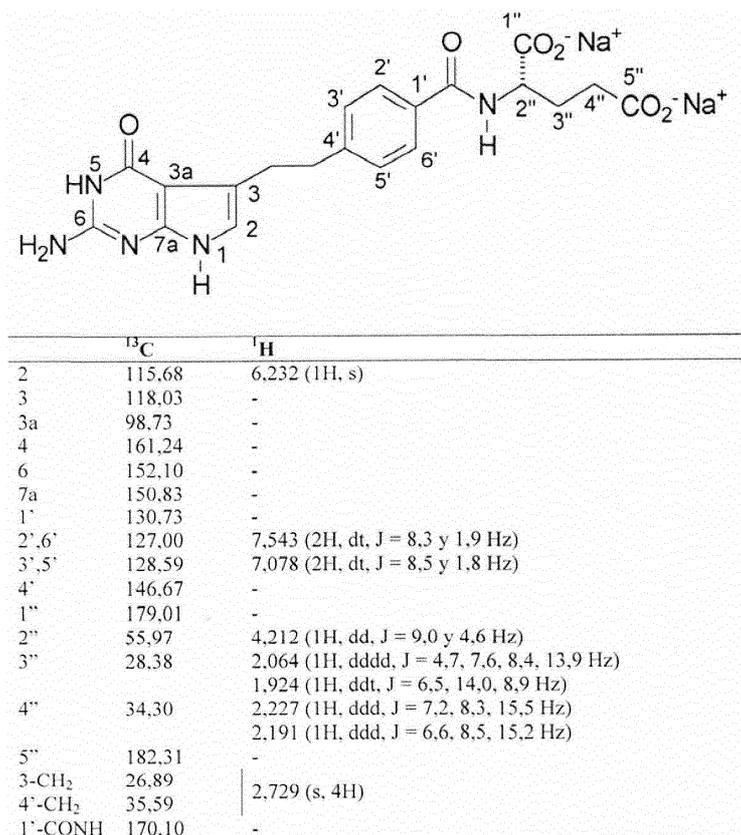
038700



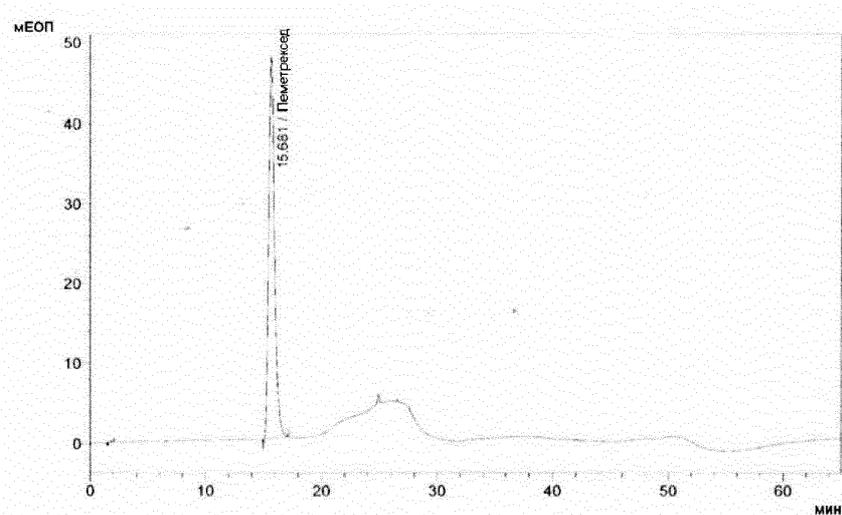
Фиг. 1А



Фиг. 1В



Фиг. 2



Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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