

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041052

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.08.31

(21) Номер заявки
201800197

(22) Дата подачи заявки
2018.04.05

(51) Int. Cl. A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61J 3/10 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ В ФОРМЕ
ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ В КАЧЕСТВЕ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА
АБИРАТЕРОНА АЦЕТАТ, И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(43) 2019.10.31
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТЮТОР С.А.С.И.Ф.И.А. (AR)

(56) EA-A1-201201372
RU-C1-2522897
WO-A1-2015114314
CN-A-101768199

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

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

(57) Предлагаемый способ, основанный на влажном гранулировании в три стадии, позволяет получить твердую лекарственную форму абиратерона ацетата с улучшенной термической стабильностью, растворимостью и, следовательно, доступностью активного ингредиента.

041052

B1

B1

041052

Область изобретения

Данная разработка относится к области химической и фармацевтической промышленности, а именно к способу получения фармацевтической композиции в форме таблеток и к продукту, полученному в соответствии с заявленным способом.

Предшествующий уровень техники

Абиратерон представляет собой (3 бета)-17-(3-пиридинил)-андроста-5,16-диен-3-ол; 17-(3-пиридил) андроста-5,16-диен-3 бета-ол (154229-19-3; СВ 7598).

Абиратерон является стероидным соединением с антиандрогенной активностью. Абиратерон ингибирует энзиматическую активность стероида 17 альфа-монооксигеназы, представителя семейства р450 цитохромов, который катализирует 17 альфа-гидроксилирование стероидных интермедиаторов, включенных в синтез тестостерона. Введение абиратерона может подавлять синтез тестостерона как яичками, так и надпочечниками до кастрационного уровня. Абиратерон ацетат используется в комбинации с преднизолоном при метастатическим кастрационно-резистентном раке предстательной железы (гормонорефрактерный или гормонорезистентный рак простаты), т.е. раке простаты, не отвечающем на андрогенную депривацию или лечение антагонистами рецептора андрогена. Абиратерона ацетат может существовать в различных полиморфных формах А, В, С, D и Е (заявка на патент CN 101768199).

Известны фармацевтические композиции, представляющие лекарственные формы абиратерона ацетата, и способы их производства (заявка на патент США 20160067265 А1).

Абиратерона ацетат считается плохо растворимым в воде. Плохая биодоступность препарата при пероральном введении является значительной проблемой, особенно для композиций, содержащих терапевтический агент, который плохо растворяется в воде при физиологическом значении рН. На биодоступность препарата при пероральном введении влияют многие факторы, включая распадаемость при приеме внутрь и скорость растворения лекарственного средства. Во время терапевтических вмешательств препараты, плохо растворимые в воде, как правило, удаляются из желудочно-кишечного тракта прежде, чем полностью попадают в систему кровообращения. Такие препараты также обладают свойством медленно всасываться, что может привести к более медленному терапевтическому эффекту. Абиратерона ацетат относится к IV классу БСК {Биофармацевтическая система классификации, в соответствии с которой лекарства классифицируются по параметрам растворимости, всасываемости и времени растворения}. Соединения класса IV проявляют низкую растворимость и обладают низкой биодоступностью. В целом, они плохо всасываются в слизистую оболочку кишечника. Известно, что увеличение скорости растворимости слаборастворимых лекарств во многих случаях увеличивает скорость и степень пероральной абсорбции. Также известно, что скорость растворения лекарственного средства в виде частиц увеличивается с увеличением площади поверхности. Одним из способов увеличения площади поверхности является уменьшение размера частиц.

Соответственно с целью увеличения скорости растворения лекарственного средства были изучены способы получения тонкораздробленных форм лекарственных препаратов и/или лекарственных форм с большей поверхностью для перорального применения.

Свойства активных фармацевтических ингредиентов оказывают решающее влияние на разработку лекарственной формы, а также на эффективность препарата в живом организме. Микрометрические свойства частиц лекарственного средства, такие как форма и размер, необходимы для составления твердой формы дозирования. В частности, размер частиц слаборастворимых ингредиентов является проблемой из-за влияния на растворимость лекарственного средства.

Сравнительные исследования растворимости таблеток, проведенные с различными размерами частиц, показывают, что твердость таблетки снижалась с увеличением размера частиц фармацевтического вещества. Известно, что типичное уменьшение размера твердых фармацевтических ингредиентов достигается за счет уменьшения размера путем воздействия, в частности, с помощью микронайзеров (дисковые дробилки с системой охлаждения). Однако, указанный традиционный метод тонкого помола требует значительных затрат и имеет ряд недостатков. Микронайзеры характеризуются низкой эффективностью и механической нагрузкой. Высокая мощность входного источника на стадии измельчения приводит к плохой текучести и сжимаемости порошков, что затрудняет их использование на следующих этапах процесса получения фармацевтической лекарственной формы.

Следует отметить, что абиратерона ацетат является стероидом, что необходимо учитывать, при уменьшении размера после воздействия гидроэнергии в микронайзерах; кроме того, микронизированные частицы склонны слипаться, и поэтому увеличение площади поверхности не всегда является наилучшим решением, вследствие чего актуальной задачей в получении лекарственных форм Абиратерона ацетата является разработка усовершенствованных и эффективных способов изготовления лекарственной формы Абиратерона ацетата с высоким выходом продукта, улучшенной текучестью порошка и равномерностью распределения гранул по массе.

Сущность изобретения

Предложенный способ получения фармацевтической композиции, представляющей собой твердую лекарственную форму, заключается в смешивании и измельчении исходных веществ с получением порошка с частицами подходящего размера; увлажнении раствором связующих веществ, гранулировании и

калибровке гранул, сушке, смешивании гранул с дезинтеграторами (разрыхлителями) и последующем прессовании (таблетировании) полученной массы, отличающийся тем, что влажное гранулирование осуществляется в три этапа с получением гранулированной матрицы с высокой текучестью, обеспечивая равномерность распределения гранул по массе, высокую твердость таблетки во время сжатия с улучшенным профилем сжатия/твердости, низкую крошимость и быструю распадаемость, а также улучшенную устойчивость продукта (стабильность при хранении).

Другой аспект изобретения относится к продукту способа, представляющему фармацевтическую композицию в форме таблетки для перорального приема, содержащую активные ингредиенты и вспомогательные вещества, включая наполнители, связующие вещества, поверхностно-активные вещества, дезинтегранты, агглютинирующие и смазывающие вещества.

В предпочтительном варианте продукт, полученный в соответствии с заявленным способом, представляет собой твердую лекарственную форму (таблетку), содержащую в качестве вспомогательных веществ моногидрат лактозы (наполнитель), микрокристаллическую целлюлозу (наполнитель), натрий кроскармеллозу (разрыхлитель), лаурилсульфат натрия (разрыхлитель), повидон (связующее вещество), стеарат магния (смазывающее, обеспечивающее текучесть порошков).

Краткое описание фигур

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими фигурами.

Фиг. 1. Порошковая рентгеновская дифракция полиморфной формы С абиратерона ацетата.

Фиг. 2.

А. Распределение по размеру немикронизированных частиц абиратерона ацетата.

Б. Распределение по размеру микронизированных частиц абиратерона ацетата.

Фиг. 3.

А. Сравнение динамики растворения продукта 1, 2 и 3 стадий гранулирования из микронизированного сырья. В качестве контроля использовали препарат (таблетка) абиратерона ацетата ZYTIGA® (ЗИТИГА).

Б. Сравнение динамики растворения продукта 1, 2 и 3 стадий гранулирования из немикронизированного сырья. В качестве контроля использовали препарат (таблетка) абиратерона ацетата ZYTIGA® (ЗИТИГА).

Фиг. 4. Сравнительные профили растворимости таблеток, содержащих абиратерона ацетат, с разным размером частиц. В качестве контроля использовали препарат (таблетка) абиратерона ацетата ZYTIGA® (ЗИТИГА).

Фиг. 5. Профиль сжатия/твердость таблетки.

Фиг. 6. Профиль твердость/распадаемость таблетки.

Осуществление изобретения

Предложенный способ получения фармацевтической композиции, представляющей собой твердую лекарственную форму, заключается в смешивании и измельчении исходных веществ с получением порошка с частицами подходящего размера; увлажнении раствором связующих веществ, гранулировании и калибровке гранул, сушке, смешивании гранул с дезинтеграторами (разрыхлителями) и последующем прессовании (таблетировании) полученной массы, отличающийся тем, что влажное гранулирование осуществляется в три этапа с получением гранулированной матрицы с высокой текучестью, и таблетки с высокой твердостью во время сжатия, низкой крошимостью и быстрой распадаемостью.

Предлагаемый способ получения фармацевтической композиции (таблетки) отличается тем, что процесс грануляции осуществляется в три этапа со следующей последовательностью действий.

Первая стадия процесса гранулирования осуществляется в лопастном смесителе (импеллере) при 500-650 об/мин и добавлением 45-55%, предпочтительно 50%, связующего в форме распыляемого раствора через перистальтический насос при 2-4 об/мин в течение 5-10 мин, предпочтительно при 2 об/мин в течение 5 мин. После этого измельчают при 1000-1200 об/мин в течение 2-5 мин, предпочтительно при 1200 об/мин в течение 2 мин, а затем калибруют на сите микросита с диаметром отверстий 700-750 мкм и сушат при температуре 30- 35°C, предпочтительно при 30°C.

Вторую стадию процесса гранулирования осуществляют с гранулятом, полученным на первой стадии, при 700-750 об/мин и добавления 20-25%, предпочтительно 25% связующего в форме распыляемого раствора через перистальтический насос при 2-4 об/мин в течение 5-10 мин, предпочтительно при 2 об/мин в течение 5 мин, затем измельчают при 1000-1200 об/мин в течение 1-2 мин, предпочтительно при 1200 об/мин в течение 1 мин, а затем калибруют на сите микросита с диаметром отверстий 700-750 мкм и сушат при температуре 30-35°C, предпочтительно при 30°C.

Третий этап процесса гранулирования осуществляют в смесителе при 700-750 об/мин, предпочтительно при 700 об/мин, и добавления 20-25% связующего в форме распыляемого раствора через перистальтический насос при 2-4 об/мин в течение 5-10 мин, затем измельчают при 1000-1200 об/мин в течение 1-2 мин. В одном из вариантов осуществления изобретения добавляют 25% связующего в форме распыляемого раствора через перистальтический насос при 2 об/мин в течение 5 мин, затем измельчают при 1200 об/мин в течение 1 мин. Полученный продукт калибруют с использованием сетки с размером

отверстий 700-750 мкм и сушат при температуре 30-35°C, предпочтительно при температуре 30°C.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения сухой гранулят калибруют на сите вибросита в конической помольной установке размером 1,5 с получением частиц размером 150- 350 мкм.

Смешивание с разрыхлителем осуществляют в течение не менее 10 и не более 20 мин и со смазывающим - в течение не более 3 мин.

Распределение по размеру частиц в фармацевтической композиции (таблетке) в зависимости от размера ячеек сита при гранулировании представлены в табл. 1.

Таблица 1

	Номер сита	Средний размер частицы (мкм)
Серия 1	0,5	90
Серия 2	1,0	192
Серия 3	1,5	280
Серия 4	2,0	360

Сравнительные профили растворимости таблеток, содержащих абиратерона ацетат, с разным размером частиц представлены на фиг. 4.

При прессовании смесь подвергалась воздействию двух различных сил компрессии: от 10 KN до 100 KN на стадии предварительного сжатия и от 60 KN до 100 KN на стадии уплотнения.

Данные зависимости твердости таблетки и сжатия представлены в табл. 2.

Таблица 2

Сила компрессии (KN)(килоньютон)	Твёрдость (Кр) (килопаскаль)
60	10
70	11
80	12
90	13
100	15

Профиль сжатие/твердость представлен на фиг. 6.

Данные зависимости твердости таблетки и распадаемости представлены в табл. 3.

Таблица 3

Твёрдость (Кр)	Распадаемость (мин)
10	4
11	4
12	4,5
13	5
15	6

Профиль твердость/распадаемость представлен на фиг. 6.

Предлагаемый способ обеспечивает по сравнению с известными техническими решениями улучшенную текучесть порошка во время процесса таблетирования, увеличение взаимодействия ацетат абиратерона - разрыхлитель, которое повышает растворимость активного вещества, не прибегая к тонкому помолу активного фармакологического ингредиента и, как следствие, избегая его контаминации и расщепления, а также быструю распадаемость таблетки, высокую доступность абиратерона ацетата, высокую загрузку активного ингредиента в грануле, улучшенный профиль сжатия/прочности на раздавливаемость с низкой стираемостью при низком количестве смазывающего, равномерно распределенного по поверхности таблеток.

Согласно предложенному способу получают плотную массу, содержащую смесь больших гранул и мелких частиц. Эти мелкие частицы заполняют пространство между большими гранулами, тем самым увеличивая плотность.

Сырье, используемое в процессе грануляции, обычно состоит из вспомогательных материалов и активных ингредиентов в виде мелких частиц. Минимальный размер мелких частиц, присутствующих в порошке, составляет 2-20 мкм, а максимальный размер - до 360 мкм.

Продукт способа представляет фармацевтическую композицию в форме таблеток для перорального приема, содержащую активные ингредиенты и вспомогательные вещества, включая наполнители, связующие вещества, поверхностно-активные вещества, дезинтегранты, агглютинирующие и смазывающие вещества.

Смазывающие или скользящие вещества используют для улучшения эжекции после прессования смеси, таким образом предотвращая прилипание таблеток к прессующим поверхностям.

Связующие вещества добавляют для улучшения текучести порошка, что помогает наполнить пресс-форму при компрессионном прессовании и достичь лучшей однородности по весу.

Разбавляющие вещества главным образом используют для уменьшения концентрации активного ингредиента в композиции или увеличения конечного веса таблетки.

Расщепляющие вещества или дезинтегранты играют важную роль в обеспечении желаемой дезинтеграции или распадаемости таблеток в жидкой среде, такой как вода или желудочный, и последующим высвобождением активного ингредиента.

Агглютинирующие вещества предназначены для поддержания целостности таблеток. Они способ-

ны связывать все ингредиенты, присутствующие в композиции.

В предпочтительном варианте продукт предложенного способа содержит моногидрат лактозы (наполнитель), микрокристаллическую целлюлозу (наполнитель), натрий кроскармеллозу (разрыхлитель), лаурилсульфат натрия (разрыхлитель), повидон (связующее вещество), стеарат магния (смазывающее, обеспечивающее текучесть порошков, необходимое для таблетирования).

В соответствии с настоящим изобретением продукт способа (фармацевтическая композиция) представляет собой таблетку с содержанием абиратерона ацетата от 100 до 1000 мг.

В соответствии с настоящим изобретением продукт способа может содержать одно или несколько фармацевтических веществ, предназначенных для лечения пролиферативных заболеваний, таких как рак или другие неопластические заболевания, в качестве комбинированного средства.

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Получение таблеток.

Протокол А.

Таблетки получены согласно предложенному способу при осуществлении следующих стадий.

Первая стадия процесса гранулирования осуществляется в лопастном смесителе (импеллере) при 500 об/мин и добавлением 50% связующего в форме распыляемого раствора через перистальтический насос при 4 об/мин в течение 5 мин. После этого измельчают при 1200 об/мин в течение 2 мин, а затем калибруют на сите микросита с диаметром отверстий 720 мкм и сушат при температуре 30°C.

Вторую стадию процесса гранулирования осуществляют с гранулятом, полученным на первой стадии, при 700 об/мин и добавления 25% связующего в форме распыляемого раствора через перистальтический насос при 4 об/мин в течение 5 мин, затем измельчают при 1200 об/мин в течение 1 мин, а затем калибруют на сите микросита с диаметром отверстий 720 мкм и сушат при температуре 30°C.

Третий этап процесса гранулирования осуществляют в смесителе при 700 об/мин и добавлении 25% связующего в форме распыляемого раствора через перистальтический насос при 2 об/мин в течение 5 мин, затем измельчают при 1200 об/мин в течение 1 мин. Затем продукт калибруют с использованием сетки с размером ячеек 720 мкм и сушат при температуре 30°C.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения сухой гранулят калибруют на сите вибросита в конической помольной установке размером 1,5 с получением частиц размером 150-350 мкм.

Смешивание с разрыхлителем осуществляют в течение 20 мин, и со смазывающим - в течение 2 мин.

В соответствии с протоколом А получают таблетку с содержанием абиратерона ацетата от 100 до 1000 мг. В табл. 4 представлен состав таблетки с содержанием абиратерона ацетата 250 мг.

Таблица 4

Ингредиент	Абиратерон 250мг	
	мг/таблетки	%
Абиратерона ацетат	250,0	35,0
Безводный моногидрат	198,65	27,8
Микрокристаллическая целлюлоза	141,22	19,6
Кроскармеллоза натрия	42,9	6,0
Стеарат магния	10,73	1,5
Повидон К30	35,75	5,0
Лаурилсульфат натрия	28,60	4,0
Коллоидный диоксид кремния	7,15	1,0

Протокол Б.

Первая стадия процесса гранулирования осуществляется в лопастном смесителе (импеллере) при 650 об/мин и добавлением 45% связующего в форме распыляемого раствора через перистальтический насос при 2 об/мин в течение 10 мин. После этого измельчают при 1000 об/мин в течение 5 мин, а затем калибруют на сите микросита с диаметром отверстий 750 мкм и сушат при температуре 35°C.

Вторую стадию процесса гранулирования осуществляют с гранулятом, полученным на первой стадии, при 750 об/мин и добавлении 20% связующего в форме распыляемого через перистальтический насос при 2 об/мин в течение 10 мин, затем измельчают при 1000 об/мин в течение 2 мин, а затем измельчают на сите микросита с диаметром отверстий 700 мкм и сушат при температуре 30°C.

Третий этап процесса гранулирования осуществляют в смесителе при 700 об/мин и добавлении 20% связующего в форме распыляемого раствора через перистальтический насос при 2 об/мин в течение 5 мин, затем измельчают при 1000 об/мин в течение 2 мин. Продукт калибруют и использованием сетки с размером отверстий 720 мкм и сушат при температуре 30°C.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения сухой гранулят калибруют на сите вибросита в конической помольной установке размером 1,5 с получением частиц размером 150-350 мкм.

Смешивание с разрыхлителем осуществляют в течение 10 мин и со смазывающим - в течение 3 мин.

В соответствии с протоколом Б получают таблетку с содержанием абиратерона ацетата от 100 до 1000 мг. Состав таблетки с содержанием абиратерона ацетата 250 мг представлен в табл. 4.

Пример 2. Растворимость полученных таблеток.

Растворимость полученных таблеток измеряли с использованием лопастной мешалки в соответствии с Фармакопеей США в 900 мл 0,25% SLS в 56,5 мм фосфатном буфере, pH 4,5 при 37°C и 50 об/мин. Растворение измеряли при хранении продукта в течение 6 месяцев при относительной влажности 40°C/75% и в течение 24 месяцев при 25°C/60% относительной влажности. Результаты представлены в табл. 5 и 6.

Таблица 5

	Абиратерона ацетат 250 мг	
	40° С / 75% относительная влажность - 6 месяцев	
	ПРОБА 1	ПРОБА 2
45 минут	95	92

Таблица 6

	Абиратерона ацетат 250 мг	
	25° С / 60% относительная влажность– 24 месяца	
	ПРОБА 1	ПРОБА 2
45 минут	97	96

Результаты показывают, что таблетки, полученные по предлагаемому методу, имеют оптимальный профиль растворимости в течение всего срока хранения при относительной влажности 25°C/60%, а также в экстремальных условиях, при относительной влажности 40°C/75%, в течение шести месяцев.

Растворение активного ингредиента достигает уровней, на 15% превышающих технические требования к продукту.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

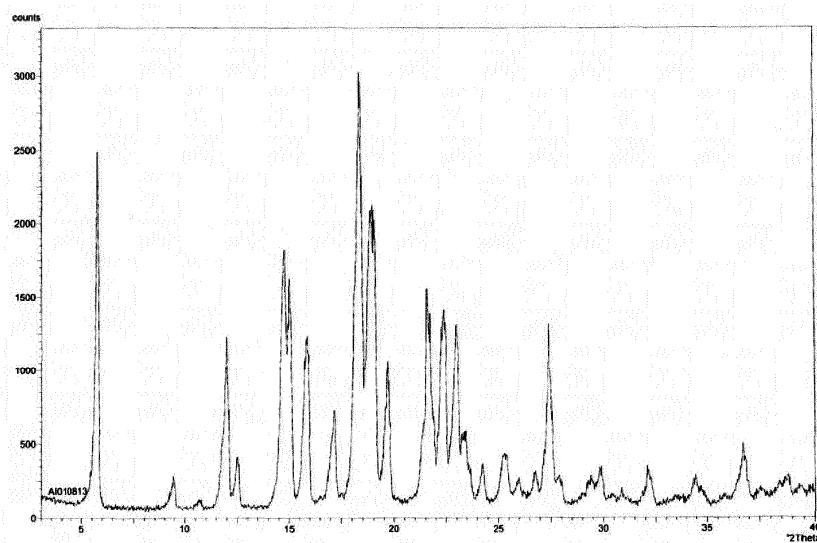
1. Способ получения фармацевтической композиции абиратерона ацетата, представляющей собой твердую лекарственную форму, предусматривающий смешивание и измельчение активного ингредиента и вспомогательных веществ с получением порошка; увлажнение порошка раствором связующих веществ, измельчение, калибровку, сушку, опудривание с последующим таблетированием, отличающийся тем, что гранулят, полученный в результате увлажнения порошка раствором связующих веществ, измельчения, калибровки и сушки, подвергают повторной обработке связующим, измельчению, калибровке и сушке и затем добавляют связующее и подвергают измельчению, калибровке и сушке, причем на первой стадии процесса добавляют 50% связующего, на второй стадии добавляют 25% связующего и на третьей стадии добавляют 25% связующего, и гранулят содержит гранулы размером от 90 до 280 мкм.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что сушку осуществляют при 30-35°C.

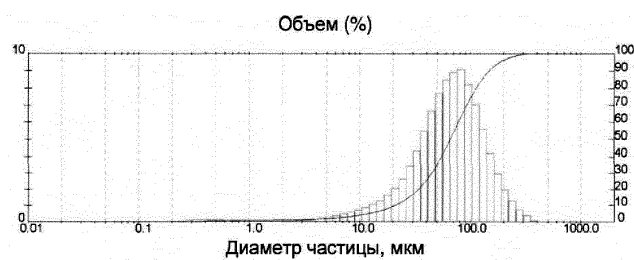
3. Способ по п.1, отличающийся тем, что сила компрессии при формовании в процессе таблетирования компактной пористой матрицы составляет от 100 до 1000 кг/см².

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что сила компрессии, необходимая для уплотнения компактной матрицы, составляет от 600 до 1000 кг/см².

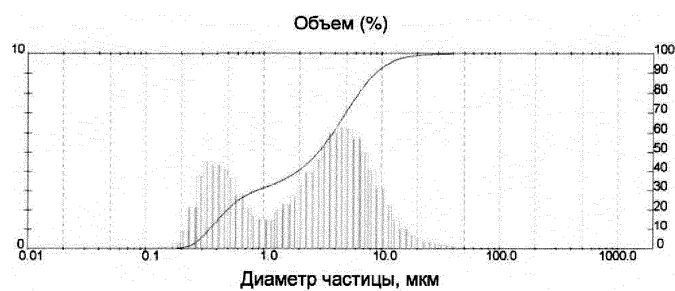
5. Фармацевтическая композиция абиратерона ацетата в форме таблетки, полученная способом по п.1, состоящая из частиц размером до 192 мкм.



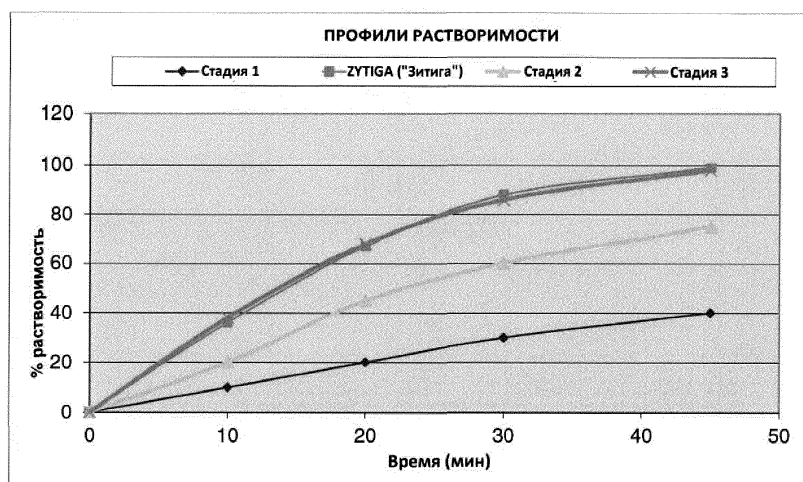
Фиг. 1



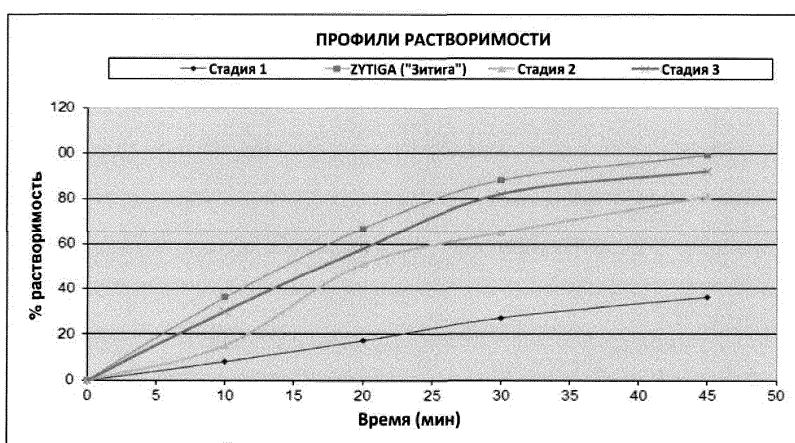
Фиг. 2А



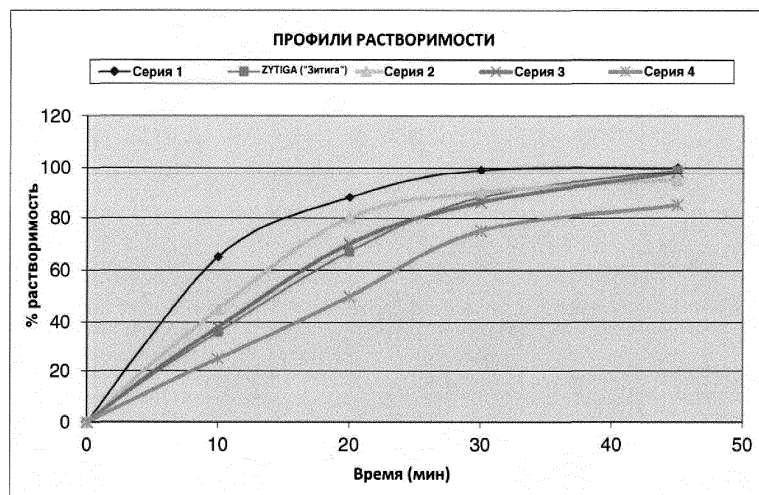
Фиг. 2Б



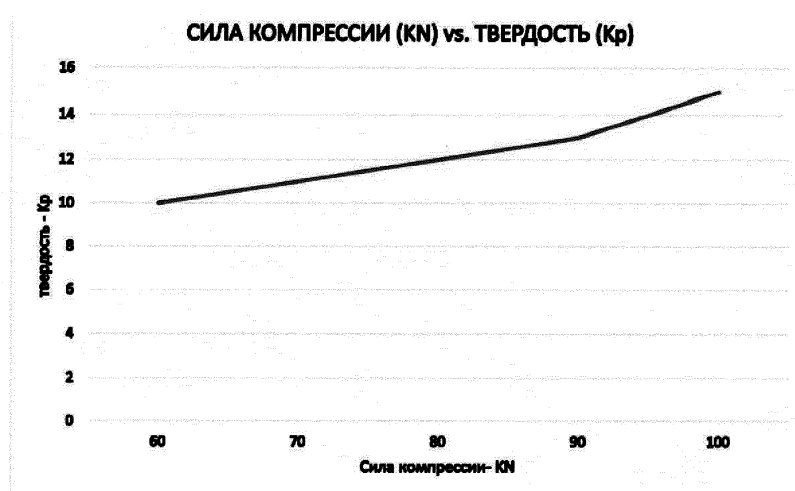
Фиг. 3А



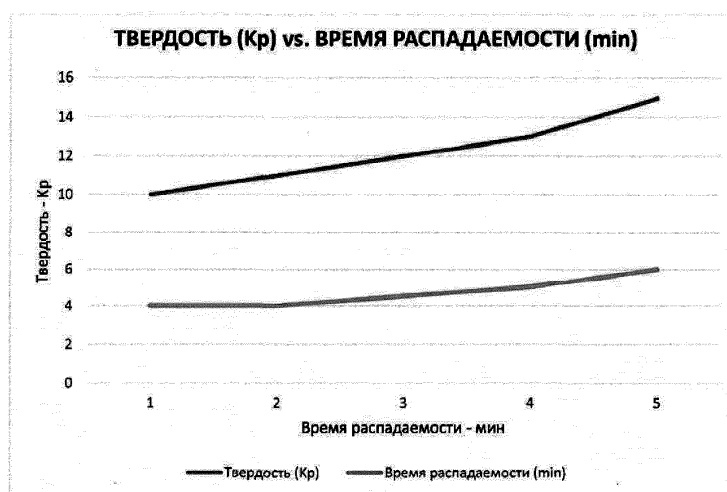
Фиг. 3Б



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

