



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **329918**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20000123	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.06.29 PCT/SE1998/01287
(22)	Inng.dag	2000.01.10	(85)	Videreføringsdag	2000.01.10
(24)	Løpedag	1998.06.29	(30)	Prioritet	1997.07.11, SE, 9702680
(41)	Alm.tilgj	2000.03.03			
(45)	Meddelt	2011.01.24			
(73)	Innehaver	AstraZeneca UK Ltd, 15 Stanhope Gate, GB-W1K1LN LONDON, Storbritannia			
(72)	Oppfinner	Joanne Broadhead, Loughborough, Leicestershire, England, Storbritannia			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Farmasøytisk preparat, samt fremgangsmåte til fremstilling derav
(56)	Anførte publikasjoner	NO 327142 B1, JP 5874696 A (abstract), DE 2423811 A
(57)	Sammendrag	

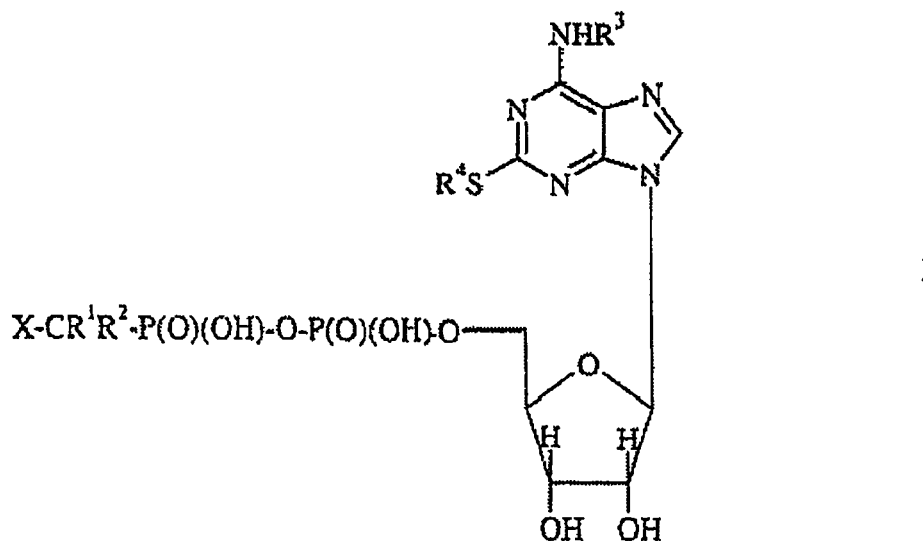
Farmasøytisk preparat omfattende en nukleotid-analog og ett eller flere glassdannende additiver, som er egnet for frysetørking.

Foreliggende oppfinnelse vedrører et farmasøytisk preparat som er egnet for frysetørking og en fremgangsmåte for fremstilling av preparatet.

- Frysetørking er en velkjent prosess som benyttes for å fremstille lagringsstabile
- 5 preparater av farmasøytiske forbindelser som ellers gjennomgår nedbrytning ved lagring i nærvær av vann, for eksempel på grunn av disproporsjonering og/eller hydrolyse. Eksempler på slike farmasøytiske forbindelser inkluderer nukleotider. Problemet er at frysetørking ikke fjerner alt vannet fra et preparat som inneholder en slik farmasøytisk forbindelse. Vannet som forblir etter frysetørking kan destabilisere preparatet under
- 10 lagring

Det er følgelig et behov for preparater av farmasøytiske forbindelser slik som nukleotider som er stabile ved langtidslagring når de er frysetørket.

- 15 Ifølge oppfinnelsen er det tilveiebrakt et frysetørket, vakuomtørket eller spraytørket farmasøytisk preparat som omfatter
- a) en nukleotidanalogue med formel (I):



- hvor R^1 og R^2 representerer uavhengig hydrogen eller halogen,
- 20 R^3 og R^4 representerer uavhengig fenyl, eller C_{1-6} -alkyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra OR^5 , C_{1-6} -alkyltio, NR^6R^7 , fenyl, $COOR^8$ og halogen, R^5 , R^6 , R^7 og R^8 representerer uavhengig hydrogen eller C_{1-6} alkyl, og X representerer en sur gruppedel, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 25 b) én eller flere glassdannende midler valgt fra gruppen bestående av sukrose, trehalose, laktose, sorbitol, dekstran og polyvinylpyrrolidon (PVP);

der den tørkede formuleringen har et vanninnhold på mindre enn 3 vekt-%.

Et nukleotid er en forbindelse som omfatter en purin- eller pyrimidinbase festet til et
5 pentosukker hvor én eller flere av hydroksygruppene i pentosukkeret er fosforylert med
et mono- eller polyfosfat. En nukleotid analog for bruk i oppfinnelsen er generelt en
forbindelse hvori én eller flere av de tre gruppedelene som nukleotidet omfatter er
modifisert, for eksempel ved tilføyelse av én eller flere substituenten og/eller ved
erstatning av ett eller flere av skjelettatomene.

10

Nukleotidet som benyttes i foreliggende oppfinnelse er beskrevet i WO 94/18216.

Forbindelser av formel (I) kan eksistere i tautomere, enantiomere og diastereomere
former, som alle omfattes av foreliggende oppfinnelse.

15

Farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene av formel (I) inkluderer alkalimetall-
salter, for eksempel natrium- og kaliumsalter; jordalkalimetallsalter, for eksempel
kalsium- og magnesiumsalter, salter av gruppe III-elementer, for eksempel
aluminiumsalter; og ammoniumsalter. Salter med egnede organiske baser, for eksempel
20 salter med hydroksylamin; lavere alkylaminer, for eksempel metylamin eller etylamin;
med substituerte lavere alkylaminer, for eksempel hydroksysubstituerte alkylaminer;
eller med monocykliske nitrogenheterocykliske forbindelser, for eksempel piperidin
eller morfolin; og salter med aminosyrer, for eksempel med arginin, lysin osv, eller et
N-alkylderivat derav; eller med et aminosukker, for eksempel N-metyl-D-glukamin eller
25 glukosamin. De ikke-toksiske fysiologiske akseptable saltene foretrekkes, skjønt andre
salter også er nyttige, for eksempel ved isolering eller rensing av produktet.

Alkylgrupper i definisjonene av forbindelser av formel (I) inkluderer rettkjedete,
forgrenede eller cycliske, mettede eller umettede alkylgrupper.

30

Halogener som R^1 og R^2 kan representere inkluderer F, Cl, Br og I. R^1 og R^2 er
fortrinnsvis like og representerer mer foretrukket klor.

R^3 og R^4 representerer fortrinnsvis C_{1-6} alkyl eventuelt substituert med én eller flere
35 substituenten valgt fra OR^5 , C_{1-6} -alkyltio, NR^6R^7 , fenyl, $COOR^8$ og halogen. Halogener
som R^3 og R^4 kan substitueres med inkluderer F, Cl, Br og I, og spesielt fluor.

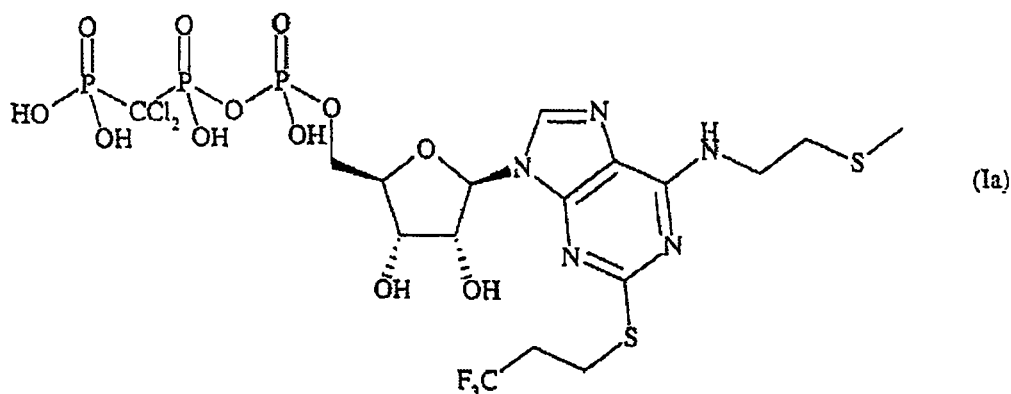
Spesielt foretrukne er forbindelser hvor R^3 representerer C_{1-6} -alkyl eventuelt substituert med C_{1-6} -alkyltio. Spesielle alkylgrupper som R^3 kan representere inkluderer etyl, propyl og butyl, og spesielt etyl. Spesielle substituerte alkylgrupper som R^3 kan representere inkluderer 2-(metyltio)etyl.

5

R^4 representerer fortrinnsvis C_{1-6} -alkyl eventuelt substituert med ett eller flere, for eksempel tre, halogenatomer. Spesielle grupper som R^4 kan representere inkluderer propyl og 3,3,3-trifluorpropyl.

10 Sure gruppedeler som X kan representere inkluderer Brønsted-Lowry-syrer, dvs gruppedeler som virker som protondonorer. Den sure gruppedelen kan være mono- eller polysur. Spesifikke sure gruppedeler som kan nevnes inkluderer $-P(O)(OH)_2$, $-SO_3H$ og $-CO_2H$. X representerer fortrinnsvis $-P(O)(OH)_2$.

15 I en spesielt foretrukket utførelse av oppfinnelsen er nukleotidanalogen en forbindelse av formel (Ia):



20 (som er N-[2-(metyltio)etyl]-2-[(3,3,3-trifluorpropyl)tio]-5'-adenylsyre, monoanhydrid med diklormetylenbisfosfonsyre) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, spesielt tetranatriumsaltet.

25 Forbindelser av formel (I) kan fremstilles ved bruk av fremgangsmåtene beskrevet i WO 94/18216.

Forbindelsene av formel (I) er nyttige fordi de utviser farmakologisk aktivitet i pattedyr og virker som P_{2T} reseptorantagonister. Preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse er følgelig nyttige i terapi, spesielt adjunktiv terapi, spesielt er de indikert for bruk som

inhibitorer av blodplateaktivering, -aggregering og degranulering, promotorer for blodplatedesaggregering, antitrombotiske midler eller i behandling eller profylakse av ustabil angina, koronar angioplasti (PTCA), mykardinfarkt, peritrombolyse, primære arterielle trombotiske komplikasjoner av aterosklerose slik som trombotisk eller

5 embolisk slag, transiente iskemiske angrep, perifer vaskulær sykdom, mykardinfarkt med eller uten trombolyse, arterielle komplikasjoner på grunn av intervensjoner i aterosklerotisk sykdom slik som angioplasti, endarterektomi, stentabringelse, koronar og annen vaskulær transplantasjonskirurgi, trombotiske komplikasjoner av kirurgisk eller mekanisk skade slik som redning av vev etter traumer ved ulykker eller kirurgi,

10 rekonstruktiv kirurgi inkludert hud- og muskellapper, tilstander med en diffus trombotisk/blodplateforbrukskomponent slik som disseminert intravaskulær koagulasjon, trombotisk trombocytopenisk purpura, hemolytisk ureamisk syndrom, trombotiske septikemikomplikasjoner, adult respiratory distress syndrome, antifosfolipidsyndrom, heparinindusert trombocytopeni og preeklampsi/eklampsi, eller venøs trombose slik

15 som dypvenetrombose, venookklusiv sykdom, hematologiske tilstander slik som myeloproliferativ sykdom, inkludert trombocytemi, sigdcellesykdom; eller i forebyggelsen av mekanisk indusert blodplateaktivering in vivo, slik som kardiopulmonal bypass og ekstrokorporale membranoksygenering (forebyggelse av mikrotromboembolisme), mekanisk indusert blodplateaktivering in vitro, slik som bruk i pre-

20 servering av blodprodukter, for eksempel blodplatekonsentrater, eller shuntokklusjon slik som i renal dialyse og plasmaferese, trombose sekundær til vaskulær skade/inflammasjon slik som vaskulitt, arteritt, glomerulonefritt, inflammatorisk tarmsykdom og organtransplantatreksjon, tilstander slik som migrene, Raynauds fenomen, tilstander hvor blodplater kan bidra til den underliggende inflammatoriske sykdoms-

25 prosessen i vaskulerveggen slik som ateromatøs plakkdannelse/progresjon, stenose/restenose og i andre inflammatoriske tilstander slik som astma, hvor blodplater og blodplateavledete faktorer er implisert i den immunologiske sykdomsprosessen.

Ifølge oppfinnelsen er det videre tilveiebrakt anvendelse av et preparat ifølge opp-

30 finnelsen for bruk i behandling av akutte koronare syndromer, og perkutan transluminal koronar angioplasti og angina, spesielt ustabil angina.

Et glassdannende modifierende middel egnet for bruk i foreliggende oppfinnelse er generelt ett som har en glassovergangstemperatur på over romtemperatur, mer spesielt over ca 50°C i tørket tilstand Dette er for at det tørkede preparatet ved lagring under

35 omgivelsesbetingelser er i glassaktig form. Eksempler på egnede modifierende midler inkluderer sukre: sukrose, trehalose, laktose eller sorbitol, eller polymerer: som dekstran

eller polyvinylpyrrolidon (PVP). Spesielt foretrukne eksempler på egnede modifierende midler inkluderer sukrose. Mengden av modifierende middel som er tilstede i preparatet ifølge oppfinnelsen bør være tilstrekkelig til å stabilisere preparatet.

- 5 Oppfinnelsen tilveiebringer videre et farmasøytisk preparat i frysetørket, spraytørket eller vakuomtørket form og i rekonstituert form.

Ifølge oppfinnelsen tilveiebringes videre en fremgangsmåte for fremstilling av et preparat ifølge oppfinnelsen som omfatter blanding av bestanddelene i preparatet, og
10 enten frysetørking av disse og tørking av den frosne blandingen, eller sprøyting av bestanddelene (for eksempel inn i varm luft).

Fordelen ved foreliggende preparat er at det er mer stabil ved langtidslagring som vist i eksemplet.

15

Det farmasøytiske preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter eventuelt ytterligere en farmasøytisk akseptabel eksipiens, for eksempel et chelaterings- eller sekvestreringsmiddel, et antioksydasjonsmiddel, et tonisitettsjusterende middel, et pH-modifierende middel og/eller et buffermiddel, for eksempel ett eller flere av de som er
20 beskrevet i "Review of Excipients and pH's for Parenteral Products used in the United States" Yu-Chang John Wang og R.R. Kowal, J. Parenteral Drug Association, 34, 452-462 (1980).

Fremgangsmåten for fremstilling av det farmasøytiske preparatet ifølge foreliggende
25 oppfinnelse kan utføres ved bruk av en hvilken som helst frysetørkings/vakuomtørkings eller spraytørkingsteknikk som er vanlig benyttet innenfor det farmasøytiske området.

En foretrukket fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen er en medisinflaske-frysetørkeprosess. En slik prosess omfatter fylling av sterile medisinflasker med en steril filtrert
30 oppløsning av preparatet ifølge oppfinnelsen. En steril frysetørkekork innføres delvis i medisinflasken som fryses, for eksempel ved en temperatur fra -30 til -50°C , og deretter vakuomtørkes i frosset tilstand. Etter tørking blir korken innført fullstendig før fjerning av medisinflasken fra lyofiliseringsenheten.

35 Ved bruk, men før administrasjon, blir de farmasøytiske preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse generelt rekonstituert i et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel. Eksempler på farmasøytisk akseptable fortynningsmidler for injeksjon eller infusjon

inkluderer vann, saltoppløsning (for eksempel en 0,9 % vekt/vol natriumklorid-oppløsning for injeksjon) og dekstrose (for eksempel en 5 % vekt/vol dekstrose-oppløsning for infusjon). Vann blir fortrinnsvis benyttet som fortynningsmiddel.

- 5 Oppløsningen av det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen oppnådd etter rekonstituering kan være en isotonisk oppløsning.

I en foretrukket utførelse er foreliggende preparats pH-verdi fra 6 til 10, mer foretrukket fra 7 til 9.

10

Når foreliggende farmasøytiske preparat er rekonstituert, blir det fortrinnsvis administrert ved injeksjon intravenøst, subkutant eller intramuskulært, fortrinnsvis intravenøst.

- 15 Preparatene ifølge oppfinnelsen kan pakkes i hensiktsmessig tilpassede farmasøytiske anvendelsesanordninger, for eksempel sprøyter, medisinflasker eller ampuller, slik at tilsetningen av vann tillater in situ-fremstilling av en vandig oppløsning av den aktive bestanddelen i en form som er egnet for umiddelbar administrasjon til pasienten.
- 20 Oppfinnelsen vil nå bli beskrevet mer detaljert i følgende eksempler.

Eksempel 1

- De frysetørkede preparatene angitt i tabell 1 ble fremstilt som følger. For hver porsjon ble bestanddelene oppløst i det spesifiserte volumet av vann og plassert i en Virtis
25 Genesis 25EL-frysetørker. De ble frosset til mellom -40°C og -50°C og deretter utsatt for 60-80 timers primærtørking ved fra -35°C til -40°C. Oppbevaringstemperaturen ble deretter langsomt øket til 35°C og tørking ble fullført ved holding ved denne temperaturen i 12-14 timer. Vakuomet ble holdt ved 100 mTorr gjennom hele den primære og
30 sekundære tørkingen

Forbindelse Ia refererer til N-[2-(metyltio)etyl]-2-[(3,3,3-trifluorpropyl)tio]-5'-adenylsyre, monoanhydrid med diklormetylenbisfosfonsyre.

Tabell 1

Porsjon	Komponent	Mengde % vekt/volum
1	Forbindelse Ia Vann	3,7 % vekt/vol til 2 ml
2	Forbindelse Ia Sukrose Vann	1,85 % vekt/vol 13,12 % vekt/vol til 3 ml
3	Forbindelse Ia Sukrose Vann	3,7 % vekt/vol 11,28 % vekt/vol til 3 ml
4	Forbindelse Ia Sukrose Vann	3,33 vekt/vol 3,33 vekt/vol til 3 ml
5	Forbindelse Ia Sukrose Vann	10 % vekt/vol 10 % vekt/vol til 3 ml
6	Forbindelse Ia Sorbitol Vann	3,33 vekt/vol 11,17 % vekt/vol til 3 ml
7	Forbindelse Ia Laktose Vann	3,33 % vekt/vol 11,17 % vekt/vol til 3 ml
8	Forbindelse Ia Trehalose Vann	3,33 % vekt/vol 11,17 % vekt/vol til 3 ml
9	Forbindelse Ia Trehalose Vann	1,67 % vekt/vol 13,03 % vekt/vol til 3 ml

- 5 hvor analogen er et natriumsalt av en forbindelse av formel (Ia).

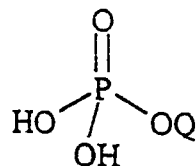
Hver porsjon ble deretter lagret ved 40°C og 75 % relativ fuktighet og gjennomgikk den nedbrytning som er vist i tabell 2.

Tabell 2

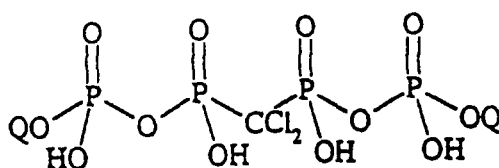
Porsjon	Lagringstid	Urenhet A	Urenhet B	Totale urenheter
1	0	0,08	0,16	0,82
	4	0,50	0,44	1,59
	12	0,82	0,57	1,99
	26	1,32	0,67	2,67
2	0	0,06	0,08	0,82
	4	0,07	0,07	0,70
	12	0,06	0,07	0,72
	26	0,08	0,07	0,77
3	0	0,07	0,07	0,72
	4	0,07	0,07	0,72
	12	0,08	0,07	0,74
	26	0,13	0,08	0,83
4	0	0,09	0,11	0,51
	4	0,2	0,11	0,63
	12	0,35	0,12	0,80
5	0,	0,18	0,11	0,77
	4	0,19	0,12	0,62
	12	0,33	0,12	0,77
6	0	0,05	0,07	0,38
	4	0,2	0,08	0,56
	12	0,35	0,19	0,73
7	0	0,09	0,11	0,05
	4	0,17	0,1	0,64
	12	0,26	0,10	0,73
8	0	0,09	0,11	0,49
	4	0,24	0,1	0,69
	12	0,47	0,11	0,87
9	0	0,09	0,08	0,56
	4	0,14	0,08	0,54
	12	0,30	0,08	0,71

hvor mengden av hver urenhet er i vekt-% og urenhet A er en forbindelse av formel (Ib) som er

5



og urenhet B er en forbindelse av formel (Ic)

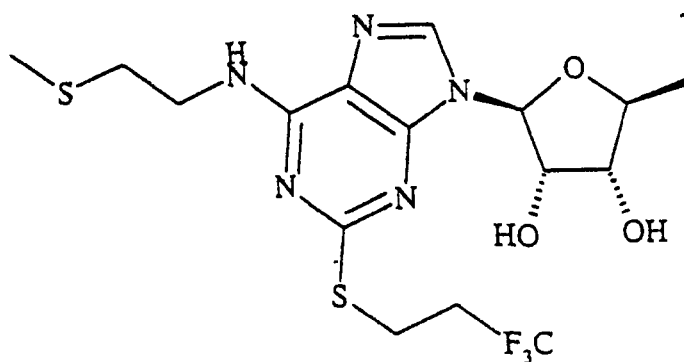


(Ic)

10

hvor Q representerer

15



20

Dataene i tabell 2 viser klart at preparatene ifølge oppfinnelsen er mer stabile overfor langtidslagring enn preparater som kun omfatter analogen.

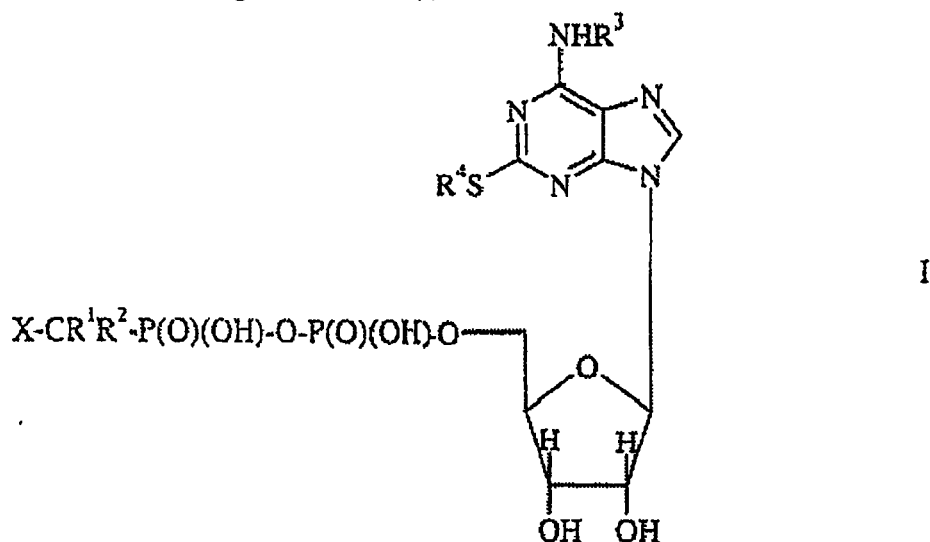
P a t e n t k r a v

1

Frysetørket, vakuumentørket eller spraytørket farmasøytisk preparat, k a r a k -

5 t e r i s e r t v e d at det omfatter:

a) en nukleotidanalogue med formel (I):

hvor R¹ og R² representerer uavhengig hydrogen eller halogen,R³ og R⁴ representerer uavhengig fenyl, eller C₁₋₆-alkyl eventuelt substituert med én10 eller flere substituerter valgt fra OR⁵, C₁₋₆-alkyltio, NR⁶R⁷, fenyl, COOR⁸ og halogen,R⁵, R⁶, R⁷ og R⁸ representerer uavhengig hydrogen eller C₁₋₆ alkyl, og

X representerer en sur gruppedel, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

b) én eller flere glassdannende midler valgt fra gruppen bestående av sukrose,

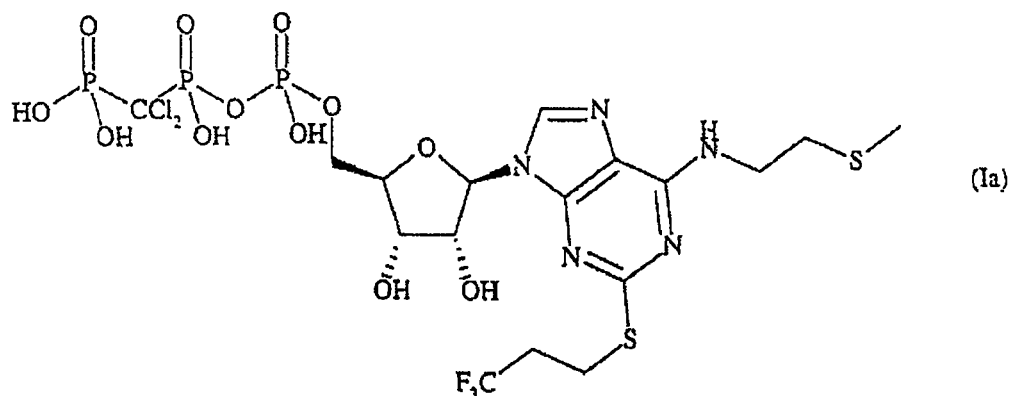
15 trehalose, laktose, sorbitol, dekstran og polyvinylpyrrolidon (PVP);

der den tørkede formuleringen har et vanninnhold på mindre enn 3 vekt-%.

2.

20 Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t

v e d at nukleotidanalogen er en forbindelse med formel (Ia):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3.

5 Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 – 2, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at det er i en rekonstituert form.

4.

10 Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 – 3, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at det modifierende midlet er sukrose.

5.

Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1 – 4, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at det er beregnet for bruk i terapi.

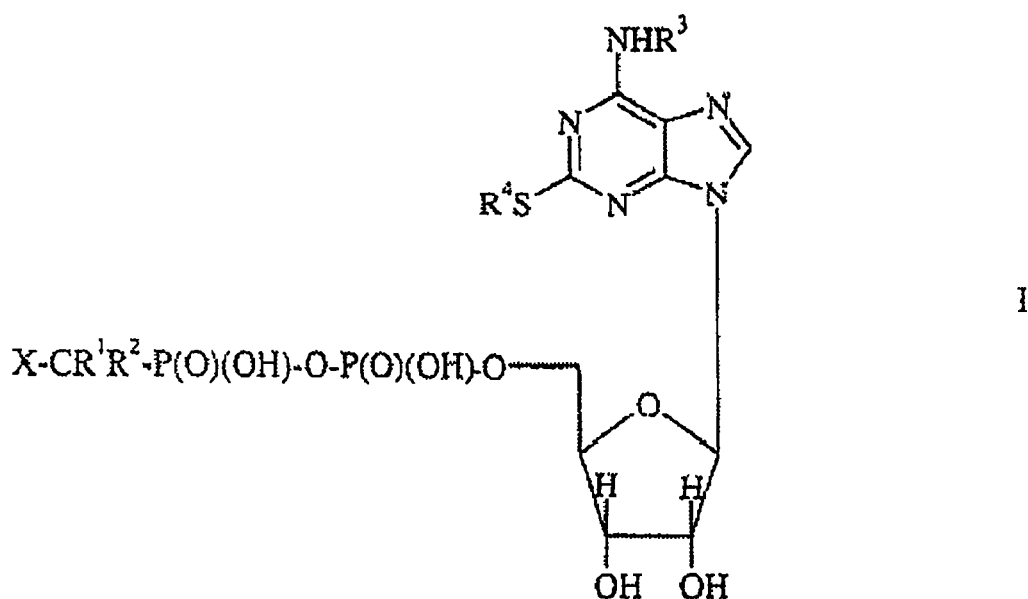
15

6

Frysetørket, vakuomtørket eller spraytørket farmasøytisk preparat, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at det omfatter:

20 a) en nukleotidanalogue med formel (I):

12



hvor R^1 og R^2 representerer uavhengig hydrogen eller halogen,
 R^3 og R^4 representerer uavhengig fenyl, eller C_{1-6} -alkyl eventuelt substituert med én
 eller flere substituenten valgt fra OR^5 , C_{1-6} -alkyltio, NR^6R^7 , fenyl, $COOR^8$ og halogen,
 5 R^5 , R^6 , R^7 og R^8 representerer uavhengig hydrogen eller C_{1-6} alkyl, og
 X representerer en sur gruppedel, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

b) én eller flere glassdannende midler valgt fra gruppen bestående av sukrose,
 trehalose, laktose, sorbitol, dekstran og polyvinylpyrrolidon (PVP);

10

for bruk i behandling av.

- i) akutte koronare syndromer og perkutan transluminal koronar angioplasti;
 eller
- ii) angina.

15

7.

Farmasøytisk preparat ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d
 at det er i rekonstituert form.

20

8

Fremgangsmåte for fremstilling av et farmasøytisk preparat ifølge krav 1, k a r -
 a k t e r i s e r t v e d at den omfatter blanding av bestanddelene i
 preparatet, og enten frysetørking av disse og tørking av den frossede blandingen, eller
 sprøytetørking av dem