(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 036750 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.16

(21) Номер заявки
201891587

(22) Дата подачи заявки
2016.04.01

(51) Int. Cl. *A61K 31/65* (2006.01)

(54) ЛИОФИЛИЗИРОВАННАЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНАЯ КОМПОЗИЦИЯ ТИГЕЦИКЛИНА И СПОСОБ ЕЕ ПРИГОТОВЛЕНИЯ

(31) **201621000791**
(32) **2016.01.08**
(33) **IN**
(43) **2018.12.28**
(86) **PCT/IN2016/050104**
(87) **WO 2017/118994 2017.07.13**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГУФИК БАЙОСАЙЕНСИЗ ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:
Пател Митеш Натаварлал, Даве Мафатлал Трибховандас, Чокси Пранавкумар Джаиеш (IN)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) EP-A1-2881109
WO-A1-2006055264
JITKOVA et al. "A novel formulation of tigecycline has enhanced stability and sustained antibacterial and antileukemic activity", PLoS One, 28 May 2014, Vol. 9(5), pages 1-11. *Abstract; page 3, last paragraph; page 6*
UEDA et al. "Evaluation of a sulfobutyl ether betacyclodextrin as asolubilizing/stabilizing agent for several drugs", Drug Development and Industrial Pharmacy, 1998, Vol. 24(9), pages 863-867. *The whole document*

(57) Стабильная лиофилизированная композиция, включающая тигециклин в сочетании с сульфобутиловым эфиром β-циклодекстрин натрия в качестве стабилизирующего средства, для парентерального введения. Фармацевтическая композиция обеспечивает стабилизацию тигециклина, таким образом, увеличивая срок хранения во время периода хранения. Изобретение дополнительно раскрывает способ приготовления этой композиции.

036750 B1

036750 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к стабильной лиофилизированной фармацевтической композиции тигециклина в сочетании с подходящим стабилизирующим средством и подкислителем для парентерального введения. Фармацевтическая композиция обеспечивает стабилизацию тигециклина, таким образом, увеличивая срок хранения во время периода хранения. Изобретение дополнительно относится к способу приготовления этой композиции.

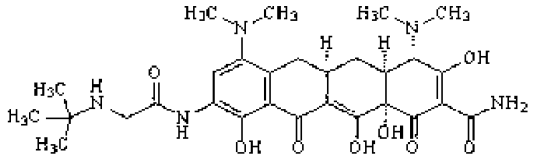
Уровень техники

Тигециклин, производное миноциклина, которое модифицировано таким образом, чтобы преодолевать резистентность к тетрациклину, представляет собой первый антибиотик из нового класса глицилциклинов и обладает широким спектром действия. Он проявляет активность in vitro в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, анаэробов, "атипичных" бактерий, а также в отношении многих видов штаммов, обладающих резистентностью к лекарственным препаратам [например, ванкомицин-резистентных энтерококков, метициллин-резистентного Staphylococcus aureus (MRSA), пенициллин-резистентного Streptococcus pneumoniae и мультирезистентного (MDR) Acinetobacter baumannii]. Сходным образом с тетрациклинами тигециклин ингибирует трансляцию белка, обратимо связываясь с 30S субъединицей бактериальной рибосомы, что препятствует синтезу аминокислот. Несмотря на то, что рибосомальные сайты связывания тигециклина сходны с таковыми для тетрациклина, тигециклин связывается в пять раз более эффективно по сравнению с тетрациклинами. Это позволяет тигециклину преодолевать распространенные механизмы рибосомальной защиты, ассоциированные с резистентностью к тетрациклинам. Благодаря его длинной боковой цепи, которая блокирует связывание с большинством эффлюксных белков и переносчиков, тигециклин также преодолевает эффлюксный механизм резистентности к тетрациклинам. В частности, с момента обнаружения металло-β-лактамазы Нью-Дели-1 (NDM-1) у грамотрицательных бактерий, которые имели высокую резистентность ко всем антибиотикам за исключением тигециклина и колистина, тигециклину уделялось большое внимание, его также рассматривали как последнюю надежду для борьбы с бактериями, панрезистентными к антибиотикам (International Journal of Antimicrobial Agents 41 (2013) 110-116).

Первые антибиотики тетрациклинового ряда были открыты более 50 лет назад и давали значительное преимущество для лечения многих инфекций, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями. Тем не менее, после их широкого применения в начале высокая частота развития резистентности к тетрациклинам у многих бактерий привела к тому, что тетрациклины были отнесены к терапии второй или третьей линии.

В попытке восстановить потенциал тетрациклинов как антибиотиков широкого спектра действия в начале 1990-х гг. проводились систематические поиски аналогов тетрациклина, которые обладали бы активностью в отношении как чувствительных к тетрациклину, так и резистентных к тетрациклину микроорганизмов. Эти попытки привели к обнаружению глицилциклинов, включающих тигециклин (Nature Reviews Drug Discovery 4, 809-810 (October 2005).

Тигециклин представляет собой производное тетрациклина (глицилциклин) для внутривенной инфузии. Химическое название тигециклина представляет собой (4S,4aS,5aR,12aS)-9-[2-(трет-бутиламино)ацетамидо]-4,7-бис(диметиламино)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидро-3,10,12,12a-тетрагидрокси-1,11-диоксо-2-нафтаценкарбоксамид. Эмпирическая формула представляет собой $C_{29}H_{39}N_5O_8$ и молекулярная масса составляет 585,65 г/моль. Тигециклин представляет собой светочувствительный, гигроскопический порошок оранжевого цвета, который легко растворяется в воде и изотоническом растворе хлорида натрия (Daily Med). Структурная химическая формула тигециклина продемонстрирована далее



Тигециклин выпускается в форме лиофилизированного препарата для внутривенной инфузии компанией Wyeth Pharmaceuticals Inc., входящей в Pfizer Inc., под торговым названием Тигацил® (Tygacil®). Применение тигециклина показано для лечения пациентов в возрасте 18 лет и старше, имеющих: осложненные инфекции кожи и мягких тканей, осложненные интраабдоминальные инфекции и внебольничную бактериальную пневмонию.

Доступные в настоящее время составы тигециклина находятся в лиофилизированной форме во флаконе, содержащем моногидрат лактозы в качестве стабилизирующего средства, что не обеспечивает желаемой стабильности по причине чувствительности тигециклина к воздействию факторов окружающей среды.

К тому же, тигециклин является нестабильным к воздействию света, нагревания, влажности, кислот и т.п в целом и образует продукт деградации эпимер тигециклина, следовательно, существует необходи-

мость в разработке фармацевтической композиции, которая стабилизирует активное соединения и его соль, для парентерального введения.

В виду нестабильной природы тигециклина и проистекающих отсюда проблем в приготовлении лиофилизированного препарата для парентерального введения, как было указано ранее, настоящие изобретатели ощутили потребность в разработке стабильной композиции тигециклина для инъекции при помощи подходящего стабилизирующего средства, которое уменьшит деградацию активного ингредиента и увеличит срок хранения композиции.

В индийском патенте номер 268331 раскрыта стабильная фармацевтическая композиция тигециклина в лиофилизированной форме, включающая лактозу в качестве стабилизирующего средства. В IN '331 дополнительно раскрыто, что подходящие углеводы стабилизируют тигециклин в отношении образования эпимера при кислотном pH. Примеры подходящих углеводов включают безводные, гидратированные и сольватированные формы моно- и дисахаридов, выбираемых из моносахарида альдозы или дисахарида, такого как лактоза, манноза, сахароза и глюкоза; предпочтительно такого как лактоза и сахароза. Лактоза является наиболее предпочтительной.

Имеющиеся на рынке препараты Тигециклина и композиции, известные в области техники, содержат более высокий процент примесей в виде продуктов деградации, которые включают примесь эпимера тигециклина.

Для преодоления указанной ранее проблемы в данной области техники существует необходимость в предоставлении улучшенной/стабильной лиофилизированной композиции тигециклина, которая может уменьшить образование эпимеров тигециклина и других примесей окислительной деградации, обеспечивая стабильность препарата при более продолжительном сроке его хранения.

Вышеуказанная цель реализуется в настоящем изобретении путем предоставления стабильной лиофилизированной фармацевтической композиции, включающей тигециклин и подходящее стабилизирующее средство, которое уменьшает образование эпимера тигециклина и других продуктов деградации при увеличении срока хранения композиции.

Сущность изобретения

Согласно вышесказанному настоящее изобретение предоставляет стабильную лиофилизированную фармацевтическую композицию для парентерального введения, включающую: a) тигециклин или его фармацевтически приемлемые соли в количестве от 50 до 200 мг; b) сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина натрия в качестве стабилизирующего средства в количестве от 1000 до 4000 мг и c) соляную кислоту для коррекции pH в диапазоне от 4,5 до 7,0.

В настоящем изобретении стабилизация тигециклина обеспечивается добавлением стабилизирующих средств, выбираемых из производных циклодекстрина, в частности сульфобутилового эфира β-циклодекстрин натрия.

В данном аспекте фармацевтическая композиция, состоящая из тигециклина и стабилизирующего средства, лиофилизирована и предоставляется в виде концентрата для приготовления лекарственного средства.

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет способ получения стабильной лиофилизированной фармацевтической композиции тигециклина включающий комбинирование водного раствора тигециклина или его фармацевтически приемлемых солей с сульфобутиловым эфиром β-циклодекстрина натрия, регулирование pH в диапазоне от 4,5 до 7,0 с помощью раствора HCl и лиофилизирование для получения лиофилизированной композиции тигециклина.

Подробное описание изобретения

Далее настоящее изобретение будет описано подробно в связи с некоторыми предпочтительными и опциональными вариантами осуществления таким образом, чтобы их различные аспекты могли быть полностью понятны и очевидны.

Настоящее изобретение раскрывает стабильную, лиофилизированную фармацевтическую композицию для парентерального введения, включающую тигециклин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента в сочетании со стабилизирующим средством и подкислителем. Композиция предоставляет стабилизацию тигециклина при низкой деградации активного ингредиента, таким образом, увеличивая срок хранения композиции во время периода хранения и в равной степени уменьшая образование эпимеров тигециклина.

Соответственно, в предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет стабильную, лиофилизированную фармацевтическую композицию для парентерального введения, включающую:

i) тигециклин или его фармацевтически приемлемую соль и

ii) стабилизирующее средство, выбираемое из производных циклодекстрина, где pH этой композиции поддерживается в диапазоне от 4,5 до 7,0 при помощи подкислителя.

Тигециклин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в композиции в количестве от 1 до 200 мг на флакон; более предпочтительно 50 мг на флакон и 150 мг на флакон.

Стабилизация тигециклина обеспечивается применением подходящего стабилизирующего средства,

где тигециклин можно поддерживать в растворенном состоянии в водном растворе, таким образом, предотвращая кристаллизацию или замедляя скорость кристаллизации тигециклина. Стабилизирующее средство выбирают из производных циклодекстрина, предпочтительно сульфобутиловый эфир β-циклодекстрин натрия.

Композиция настоящего изобретения включает сульфобутиловый эфир β-циклодекстрин натрия в качестве стабилизирующего средства в количестве от 100 до 4000 мг, предпочтительно от 100 до 2000 мг, более предпочтительно от 100 до 1500 мг.

pH композиции поддерживается в пределах диапазона от 4,5 до 7 при помощи подкислителя, такого как раствор разбавленной соляной кислоты.

В варианте осуществления настоящее изобретение раскрывает стабильную, лиофилизированную фармацевтическую композицию для парентерального введения, включающую:

a) тигециклин или его фармацевтически приемлемые соли в количестве от 1 до 200 мг на флакон;

b) стабилизирующее средство, такое как сульфобутиловый эфир β-циклодекстрин натрия в количестве от 100 до 4000 мг и

c) подкислитель, такой как раствор разбавленной соляной кислоты для коррекции pH в диапазоне от 4,5 до 7,0.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение раскрывает стабильную, лиофилизированную фармацевтическую композицию, включающую:

a) тигециклин или его фармацевтически приемлемые соли в количестве 50 мг на флакон;

b) сульфобутиловый эфир β-циклодекстрин натрия в количестве 1000 мг и

c) раствор разбавленной соляной кислоты для коррекции pH в диапазоне от 4,5 до 7,0.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение раскрывает стабильную, лиофилизированную фармацевтическую композицию, включающую:

a) тигециклин или его фармацевтически приемлемые соли в количестве 150 мг на флакон;

b) сульфобутиловый эфир β-циклодекстрин натрия в количестве 3000 мг и

c) раствор разбавленной соляной кислоты для коррекции pH в диапазоне от 4,5 до 7,0.

Композиция настоящего изобретения после лиофилизации является химически и физически стабильной в течение длительного периода времени и подходит для предполагаемого фармацевтического применения после разведения раствором хлорида натрия для инъекций или 5% декстрозы для инъекций. Процесс лиофилизации включает охлаждение желаемой композиции при подходящей температуре не менее -45°C, повышение температуры до 0°C при подходящем давлении от 150 до 100 м Торр за 35 ч, далее при 50 мТорр, далее повышение температуры до +35°C за 15 ч.

Лиофилизированный тигециклин при разведении 5 мл подходящего растворителя содержит конечный концентрат лекарственного средства в количестве 10 мг/мл.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция изобретения, описанная в данной заявке, представляет собой лиофилизированную композицию, которую также можно приготовить, растворяя тигециклин сначала в водном растворителе, содержащем стабилизирующее средство, далее фильтруя раствор и заполняя им стеклянный флакон объемом 10 мл.

С развитием процесса лиофилизации для этой композиции лиофилизированное лекарственное средство можно разводить подходящими разбавителями перед введением в качестве внутривенной инъекции. Конечная концентрация раствора может быть снижена дополнительно до желаемого уровня перед введением пациенту при помощи раствора 5% декстрозы для инфузии.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения является полезной для лечения различных инфекций, вызываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями, таких как осложненные инфекции кожи и мягких тканей, осложненные интраабдоминальные инфекции и внебольничные бактериальные пневмонии.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения вводят пациенту в соответствии со схемой применения. Следует понимать, что конкретная схема применения для какого-либо конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая возраст, вес, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, конкретное заболевание, которое лечат, и тяжесть состояния среди прочих факторов, а также от решения лечащего врача.

Промышленные преимущества

1. Фармацевтическая композиция, включающая тигециклин в качестве активного вещества и сульфобутиловый эфир β-циклодекстрин натрия, без ущерба для стабильности лекарственного средства или его раствора, перед лиофилизацией имеет pH между 4,5 и 7,0.

2. Композиция является стабильной в течение всего периода срока хранения.

Прочие свойства и варианты осуществления изобретения станут очевидны благодаря следующим примерам, которые даны больше для иллюстрации изобретения, нежели чем для ограничения его предполагаемого объема. Различные изменения и модификации для раскрытых вариантов осуществления будут очевидны специалистам в данной области техники.

Пример 1.

№ п/п	Ингредиент	Функция	Количество
1.	Тигециклин или его фармацевтически приемлемые соли	Активный ингредиент	От 1 мг до 200 мг
2.	Сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрин натрия	Стабилизирующее средство	От 100 мг до 4000 мг
3.	Раствор разбавленной соляной кислоты	Регулятор pH	Сколько потребуется (для коррекции pH между 4,5 и 7,0)
4.	Вода для инъекции	Растворитель	Сколько потребуется

Пример 2.

№ п/п	Ингредиент	Функция	Количество
1.	Тигециклин или его фармацевтически приемлемые соли	Активный ингредиент	50 мг
2.	Сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрин натрия	Стабилизирующее средство	1000 мг
3.	Раствор разбавленной соляной кислоты	Регулятор pH	Сколько потребуется (для коррекции pH между 4,5 и 7,0)
4.	Вода для инъекции	Растворитель	Сколько потребуется

Пример 3.

№ п/п	Ингредиент	Функция	Количество
1.	Тигециклин или его фармацевтически приемлемые соли	Активный ингредиент	150 мг
2.	Сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрин натрия	Стабилизирующее средство	3000 мг
3.	Раствор разбавленной	Регулятор pH	Сколько потребуется

	соляной кислоты		(для коррекции pH между 4,5 и 7,0)
4.	Вода для инъекции	Растворитель	Сколько потребуется

Способ приготовления композиций из примеров 1-3.

a) Растворение тигециклина или его фармацевтически приемлемых солей в водном растворителе, содержащем сульфобутиловый эфир β-циклодекстрин натрия, и

b) коррекция pH композиции при помощи раствора разбавленной соляной кислоты в диапазоне от 4,5 до 7,0 с последующей лиофилизацией.

Экспериментальная часть.

Перед сужением до настоящей композиции проводились и анализировались различные исследования. Данные исследования кратко обсуждаются далее для акцентирования на изобретательности настоящего изобретения, и анализ проводился как для Фармакопеи США (USP) 38.

Пример 4.

1,0 г тигециклина (активное вещество) или его фармацевтически приемлемой соли добавляют к водному раствору, содержащему 2,0 г сульфобутилового эфира β-циклодекстрин натрия, и перемешивают в течение некоторого времени. Коррекцию pH производят приблизительно до 5,45 при помощи 1,0H раствора HCl (граница pH от 4,5 до 7,0). Раствор фильтруют и полученный раствор распределяют в 20 флаконов (по 10 мл), каждый из которых содержит 2,5 мл раствора. Раствор в каждом флаконе лиофилизируют при помощи лиофилизатора в соответствии со стандартным способом, таким образом, получая лиофилизированные композиции, каждая из которых содержит 50 мг тигециклина. Полученный лиофилизированный состав хранят при различных температурах хранения в течение различных периодов времени, содержимое тигециклина исследуют. Результат представлен в табл. 1 далее.

Таблица 1

Период		Анализ (%)	pH	Эпимер тигециклина (%)	Примесей всего (%)	Температура хранения	Цвет
Исходный	Нерасфасованный раствор	99,07	5,45	0,61	0,79	2-8°C	Прозрачный раствор оранжевого цвета
	Лиофилизированный	99,01	*5,36	0,62	0,88	25°C	Лиофилизированная таблетка оранжевого цвета
Через 24 часа		98,65	-	0,92	1,23	70°C	Лиофилизированная таблетка оранжевого цвета

*Разведение 5 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

Пример 5.

1,0 г тигециклина (активное вещество) или его фармацевтически приемлемой соли добавляют к водному раствору, содержащему 5,0 г сульфобутилового эфира β-циклодекстрин натрия, и перемешивают в течение некоторого времени. Коррекцию pH производят приблизительно до 5,4 5 при помощи 1,0H раствора HCl (граница pH от 4,5 до 7,0). Раствор фильтруют и полученный раствор распределяют в 20 флаконов (по 10 мл), каждый из которых содержит 2,5 мл раствора. Раствор в каждом флаконе лиофилизируют при помощи лиофилизатора в соответствии со стандартным способом, таким образом, получая лиофилизированные композиции, каждая из которых содержит 50 мг тигециклина. Полученный лиофилизированный состав хранят при различных температурах хранения в течение различных периодов времени, содержимое тигециклина исследуют. Результат представлен в табл. 2 далее.

Таблица 2

Период		Анализ (%)	pH	Эпимер тигециклина (%)	Примесей всего (%)	Температура хранения	Цвет
Исходный	Нерасфасованный раствор	99,17	5,45	0,61	0,89	2-8°C	Прозрачный раствор оранжевого цвета
	Лиофилизированный	99,08	*5,36	0,60	0,92	25°C	Лиофилизированная таблетка оранжевого цвета
Через 24 часа		98,85	-	0,77	1,09	70°C	Лиофилизированная таблетка оранжевого цвета

*Разведение 5 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

Пример 6.

1,0 г тигециклина (активное вещество) или его фармацевтически приемлемой соли добавляют к водному раствору, содержащему 10,0 г сульфобутилового эфира β-циклодекстрин натрия, и перемешивают в течение некоторого времени. Коррекцию pH производят приблизительно до 5,45 при помощи 1,0H раствора HCl (граница pH от 4,5 до 7,0). Раствор фильтруют и полученный раствор распределяют в 20 флаконов (по 10 мл), каждый из которых содержит 5,0 мл раствора. Раствор в каждом флаконе лиофилизируют при помощи лиофилизатора в соответствии со стандартным способом, таким образом, получая лиофилизированные композиции, каждая из которых содержит 50 мг тигециклина. Полученный лиофилизированный состав хранят при различных температурах хранения в течение различных периодов времени, содержимое тигециклина исследуют. Результат представлен в табл. 3 далее.

Таблица 3

Период		Анализ (%)	pH	Эпимер тигециклина (%)	Примесей всего (%)	Температура хранения	Цвет
Исходный	Нерасфасованный раствор	99,31	5,45	0,53	0,65	2-8°C	Прозрачный раствор оранжевого цвета
	Лиофилизированный	99,23	*5,35	0,53	0,69	25°C	Лиофилизированная таблетка оранжевого цвета
Через 24 часа		99,14	-	0,60	0,80	70°C	Лиофилизированная таблетка оранжевого цвета

*Разведение 5 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

Пример 7.

1,0 г тигециклина (активное вещество) или его фармацевтически приемлемой соли добавляют к водному раствору, содержащему 15,0 г сульфобутилового эфира β-циклодекстрин натрия, и перемешивают в течение некоторого времени. Коррекцию pH производят приблизительно до 5,45 при помощи 1,0H раствора HCl (граница pH от 4,5 до 7,0). Раствор фильтруют и полученный раствор распределяют в 20 флаконов (по 10 мл), каждый из которых содержит 5,0 мл раствора. Раствор в каждом флаконе лиофилизируют при помощи лиофилизатора в соответствии со стандартным способом, таким образом, получая лиофилизированные композиции, каждая из которых содержит 50 мг тигециклина. Полученный лиофилизированный состав хранят при различных температурах хранения в течение различных периодов времени, содержимое тигециклина исследуют. Результат представлен в табл. 4 далее.

Таблица 4

Период		Анализ (%)	pH	Эпимер тигециклина (%)	Примесей всего (%)	Температура хранения	Цвет
Исходный	Нерасфасованный раствор	99,34	5,45	0,54	0,72	2-8°C	Прозрачный оранжевого цвета
	Лиофилизированный	99,21	*5,34	0,57	0,75	25°C	Лиофилизированная таблетка оранжевого цвета
Через 24 часа		99,16	-	0,62	0,79	70°C	Лиофилизированная таблетка оранжевого цвета

*Разведение 5 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

Пример 8.

1,0 г тигециклина (активное вещество) или его фармацевтически приемлемой соли добавляют к водному раствору, содержащему 20,0 г сульфобутилового эфира β-циклодекстрин натрия, и перемешивают в течение некоторого времени. Коррекцию pH производят приблизительно до 5,4 5 при помощи 1,0H раствора HCl (граница pH от 4,5 до 7,0) . Раствор фильтруют и полученный раствор распределяют в 20 флаконов (по 10 мл), каждый из которых содержит 5,0 мл раствора. Раствор в каждом флаконе лиофилизируют при помощи лиофилизатора в соответствии со стандартным способом, таким образом, получая лиофилизированные композиции, каждая из которых содержит 50 мг тигециклина. Полученный лиофилизированный состав хранят при различных температурах хранения в течение различных периодов времени, содержимое тигециклина исследуют. Результат представлен в табл. 5 далее.

Таблица 5

Анализы	Исходно		Через 24 часа (хранение при 70°C)	Через 15 дней (хранение при 40°C/70% относительной влажности (ОВ))	Через 40 дней (хранение при 40°C/70 % ОВ)
	Нерасфасованный раствор (хранение при 2-8°C)	Лиофилизированный (хранение при 25°C)			
Цвет	Прозрачный раствор оранжевого цвета	Лиофилизированная таблетка оранжевого цвета	Лиофилизированная таблетка оранжевого цвета	Лиофилизированная таблетка оранжевого цвета	Лиофилизированная таблетка оранжевого цвета
pH (ограничение: от 4,5 до 5,5)	5,45	*5,26	-	-	-
% Анализа (ограничение: от 96,0 до 116,0%)	99,53	99,48	99,42	99,31	98,87
Примеси					
Тигециклин с разомкнутым кольцом (ограничение: не более чем 0,15%)	-	-	-	-	-
12-оксо-11-гидрокси-тигециклин (ограничение: не более чем 0,5%)	-	-	-	0,02	0,04
Сопутствующая примесь B тигециклина (ограничение: не более чем 0,7%)	-	-	-	0,02	0,05
Эпимер тигециклина	0,48	0,49	0,51	0,55	0,79

(ограничение: не более чем 2,0%)					
Хиноновый аналог тигециклина (ограничение: не более чем 0,3%)	-	-	-	-	-
Миноциклин	-	-	-	0,06	0,09
Трехцикличный аналог тигециклина (ограничение: не более чем 0,5%)	-	-	-	-	-
Любой единичный неидентифицированный продукт деградации (ограничение: не более чем 0,2%)	-	0,02	0,02	0,03	0,04
Продукты деградации всего (ограничение: не более чем 6,0%)	0,48	0,51	0,53	0,69	1,01

*Разведение 5 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

В приведенных ранее примерах можно наблюдать, что композиция, включающая тигециклин и сульфобутиловый эфир β-циклодекстрин натрия, демонстрирует хорошую стабильность при меньшем содержании примесей через 40 дней (пример 8).

Пример 9.

3,0 г тигециклина (активное вещество) или его фармацевтически приемлемой соли добавляют к водному раствору, содержащему 60,0 г сульфобутилового эфира β-циклодекстрин натрия, и перемешивают в течение некоторого времени. Коррекцию pH производят приблизительно до 5,45 при помощи 1,0H раствора HCl (граница pH от 4,5 до 7,0). Раствор фильтруют и полученный раствор распределяют в 20 флаконов (по 30 мл), каждый из которых содержит 15,0 мл раствора. Раствор в каждом флаконе лиофилизируют при помощи лиофилизатора в соответствии со стандартным способом, таким образом, получая лиофилизированные композиции, каждая из которых содержит 150 мг тигециклина. Полученный лиофилизированный состав хранят при различных температурах хранения в течение различных периодов времени, содержимое тигециклина исследуют.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стабильная лиофилизированная фармацевтическая композиция для парентерального введения, включающая:

а) тигециклин или его фармацевтически приемлемые соли в количестве от 50 до 200 мг;

b) сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина натрия в качестве стабилизирующего средства в количестве от 1000 до 4000 мг и

c) соляную кислоту для коррекции pH в диапазоне от 4,5 до 7,0.

2. Стабильная лиофилизированная фармацевтическая композиция по п.1, где композиция включает:

a) тигециклин или его фармацевтически приемлемые соли в количестве 50 мг;

b) сульфобутиловый эфир β-циклодекстрин натрия в количестве 1000 мг и

c) соляную кислоту для коррекции pH в диапазоне от 4,5 до 7,0.

3. Стабильная лиофилизированная фармацевтическая композиция по п.1, где композиция включает:

a) тигециклин или его фармацевтически приемлемые соли в количестве 150 мг;

b) сульфобутиловый эфир β-циклодекстрин натрия в количестве 3000 мг и

c) соляную кислоту для коррекции pH в диапазоне от 4,5 до 7,0.

4. Способ получения стабильной лиофилизированной фармацевтической композиции тигециклина по п.1, включающий комбинирование водного раствора тигециклина или его фармацевтически приемлемых солей с сульфобутиловым эфиром β-циклодекстрина натрия, регулирование pH в диапазоне от 4,5 до 7,0 с помощью раствора HCl и лиофилизирование для получения лиофилизированной композиции тигециклина.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2