

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041786**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.02

(21) Номер заявки
202090040

(22) Дата подачи заявки
2018.07.06

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ИНЪЕКЦИИ

(31) **10-2017-0086696**

(32) **2017.07.07**

(33) **KR**

(43) **2020.05.27**

(86) **PCT/KR2018/007693**

(87) **WO 2019/009661 2019.01.10**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЭйчКей ИННО.Эн КОРПОРЕЙШН
(KR)**

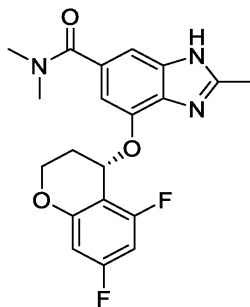
(72) Изобретатель:
**Ким Хё Джин, Ким Сун Джун, Ли
Мин Кён, Ли Сон А, Юн Ми Ён (KR)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)**

(56) US-A1-20070142448
US-A-2836541
KR-A-1020140053952
CN-A-106377497
WO-A1-2016200148
KR-A-1020150024301

(57) Настоящее изобретение относится к композиции для инъекции, которая содержит фармацевтически приемлемую соль соединения, представленного формулой 1, и одно или более чем одно соединение, выбранное из маннита и трегалозы, в качестве стабилизирующего агента, которая обладает улучшенной стабильностью.

[Формула 1]

**B1****041786****041786****B1**

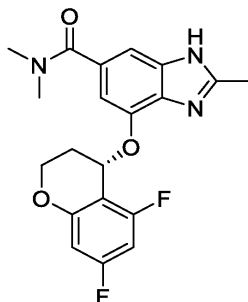
Область изобретения

Описание настоящего изобретения относится к композиции для инъекции, содержащей (S)-4-((5,7-дифторхроман-4-ил)окси)-N,N-2-триметил-1H-бензо[d]-имидазол-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, и к способу ее получения.

Предшествующий уровень техники

(S)-4-((5,7-дифторхроман-4-ил)окси)-N,N-2-триметил-1H-бензо[d]-имидазол-6-карбоксамид, представленный следующей формулой 1, представляет собой фармацевтически активный компонент, имеющий молекулярную массу 387,39,

[Формула 1]



Это соединение представляет собой фармацевтическое сырье, которое используют для предупреждения и лечения заболеваний, опосредованных антагонистической активностью кислотной помпы, включающих (но не ограничиваясь ими) желудочно-кишечные заболевания, например гастроэзофагеальную болезнь, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, пептическую язву, язву желудка, язву двенадцатиперстной кишки, вызванную приемом NSAID (нестероидное противовоспалительное лекарственное средство) язву, гастрит, вызванную helicobacter pylori инфекцию, диспепсию, функциональную диспепсию, синдром Золингера-Эллисона, неэрозивную рефлюксную болезнь (NERD), висцеральную боль, изжогу, тошноту, эзофагит, дисфагию, слюнотечение, поражение дыхательных путей или астму.

Однако это соединение обладает очень низкой растворимостью в воде (0,02 мг/мл, pH 6,8), которая увеличивается (0,7 мг/мл, pH 3,0) в кислых условиях, но не является достаточной для того, чтобы оказывать значительное действие. Оно нерастворимо в воде и обладает очень низкой растворимостью, в частности, в нейтральных условиях или условиях с более высоким pH, поэтому достаточно затруднительно изготавливать его препараты посредством его растворения и стабилизации в водных растворах. Кроме того, образование продуктов его деградации увеличивается в кислых условиях, что приводит к плохой стабильности и вызывает ограничение в выборе солей. Кроме того, в случае использования солюбилизаторов, таких как поверхностно-активные вещества и т.п., для улучшения растворимости требуется избыточное количество эксципиентов, таким образом вызывая трудности.

Избыточное количество солюбилизаторов и органических растворителей требуется для приготовления типичных лекарственных средств, обладающих очень низкой растворимостью в воде, включая соединение, представленное формулой 1 выше, в виде композиций для инъекции. Однако в случае фармацевтических композиций, содержащих солюбилизаторы и органические растворители в больших количествах, существует проблема, заключающаяся в том, что при введении высокой дозы таких компонентов может возникнуть гиперчувствительность.

Например, доцетаксел, представляющий собой плохо растворимое в воде лекарственное средство, солюбилизируют с использованием обладающего высокой вязкостью полисорбата. В этом случае возникает проблема во время его получения из-за сложности осуществления процесса фильтрации через фильтр 0,22 мкм, что является важным для приготовления композиции для инъекции. Кроме того, также существует проблема, заключающаяся в том, что могут возникать реакции гиперчувствительности вследствие высокой дозы используемого полисорбата.

В международной патентной заявке № WO99/24073 раскрыто, что растворимость в воде доцетаксела увеличивалась при помощи определенного циклодекстрина. В указанной заявке раскрыт способ растворения доцетаксела в небольшом количестве этанола, добавление к нему ацетил гамма-циклодекстрина (Ac-gamma-CD) или гидроксипропил бета-циклодекстрина (HP-beta-CD), и разбавление получающегося смешанного раствора в водном растворителе. Кроме того, в нем раскрыт способ удаления этанола из вышеуказанного раствора и лиофилизации получающихся в результате остатков для получения лиофилизированной композиции. Тем не менее, в соответствии с вышеуказанной заявкой, существуют недостатки, заключающиеся в том, что очень большое количество циклодекстрина используют для солюбилизации доцетаксела, что приводит к большому объему лиофилизированных продуктов, очень низкой промышленной продуктивности и очень высокой вероятностью того, что останется этанол, используемый в растворении доцетаксела.

Кроме того, в Европейском патенте № 2409699 описана композиция, содержащая гидроксипропил-бета-циклодекстрин (HP-beta-CD) и глицин для стабилизации вориконазола, который представляет собой

плохо растворимое в воде лекарственное средство, но она все же обладает недостаточным эффектом в отношении поддержания стабильности в течение длительных условий ускоренной деградации или стрессовых условий.

Другими словами, в случае большинства лекарственных средств, обладающих низкой растворимостью в воде, как упомянуто выше, очень сложно разработать их препарат, обладающий высокой растворимостью, который был бы пригоден для использования для инъекции и в то же самое время обладал бы превосходной стабильностью.

Таким образом, существует потребность в разработке препарата соединения, в котором не используется солюбилизатор, такой как этанол или полисорбат, вероятно обладающий неблагоприятным действием в качестве инъектируемого агента, и в то же время обладающего превосходной стабильностью и обеспечивающего растворимость, достаточную для того, чтобы использоваться в качестве инъектируемого средства.

Соответственно, в отношении соединения, представленного формулой 1, авторы настоящего изобретения попытались разработать термодинамически очень стабильный инъектируемый препарат, в то же самое время обладающий превосходной растворимостью в воде и стабильностью, таким образом получив композицию для инъекции, содержащую соединение, представленное формулой 1.

Ссылки на предшествующий уровень техники

Патентные документы.

Международный патентная заявка № WO99/24073.

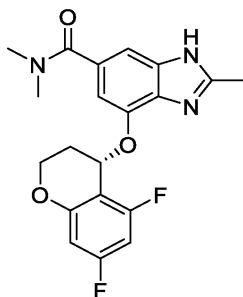
Европейский патент № 2409699.

Подробное описание изобретения

Техническая проблема.

Задача описания настоящего изобретения заключается в том, чтобы предложить композицию для инъекции, содержащую фармацевтически приемлемую соль соединения, представленного следующей формулой 1, и одно или более чем одно вещество, выбранное из маннита, трегалозы, лактозы и глюкозы, в качестве стабилизирующего агента, а также способ ее получения,

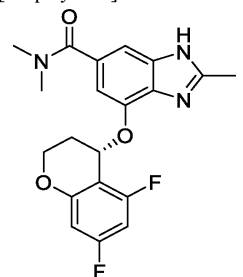
[Формула 1]



Техническое решение.

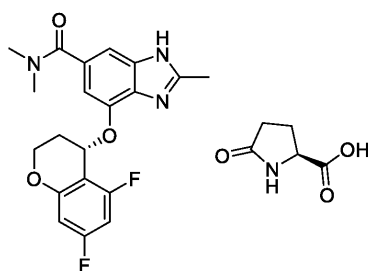
В качестве средства решения вышеприведенной проблемы в соответствии с настоящим изобретением предложена композиция для инъекции, содержащая фармацевтически приемлемую соль соединения, представленного следующей формулой 1, и одно или более чем одно вещество, выбранное из маннита и трегалозы, в качестве стабилизирующего агента,

[Формула 1]



Предпочтительно в композиции для инъекции по изобретению фармацевтически приемлемая соль соединения, представленного формулой 1, представляет собой соединение, представленное следующей формулой 2

[Формула 2]



Согласно одному предпочтительному воплощению композиций для инъекции по настоящему изобретению, как они определены выше, стабилизирующий агент представляет собой маннит или трегалозу.

Согласно еще одному предпочтительному воплощению композиций для инъекции по изобретению, как они определены выше, стабилизирующий агент представлен в количестве от 0,5 до 3,0 массовых долей относительно 1 массовой доли фармацевтически приемлемой соли соединения, представленного формулой 1.

Согласно еще одному предпочтительному воплощению композиций для инъекции по изобретению, как они определены выше, pH этих композиций для инъекции находится в диапазоне от 3,0 до 5,0.

Согласно еще одному предпочтительному воплощению композиций для инъекции по изобретению, как они определены выше, эти композиции находятся в форме жидкости или высушенного порошка.

Согласно еще одному предпочтительному воплощению композиций для инъекции по изобретению, как они определены выше, эти композиции дополнительно содержат одно или более чем одно вещество, выбранное из изотонических агентов, буферного раствора, осмотических агентов и контролирующих pH агентов.

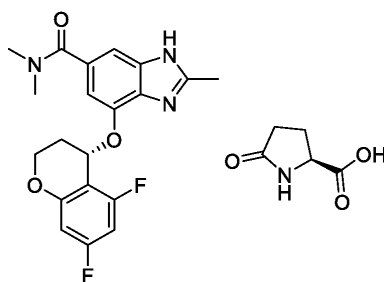
В описании настоящего изобретения, соединение, представленное формулой 1, представляет собой новое вещество для предупреждения и лечения желудочно-кишечных заболеваний и кровотечения, связанного с ними, за счет фармакологического механизма калий конкурентного блокатора кислоты (P-CAV). Соединение, представленное формулой 1, представляет собой неводное соединение или соединение, обладающее плохой растворимостью в воде в условиях среды от нейтральной до щелочной, и что, таким образом, представляет сложность для разработки препарата для инъекций на его основе, и также имеет проблему в том, что оно обладает чрезвычайно плохой химической структурной стабильностью в кислой среде, в которой растворимость относительно увеличивается, что, таким образом, вызывает увеличение образования продуктов деградации. Для приготовления соединения, представленного формулой 1, в виде композиции для инъекции, необходимо достичь успеха в растворении соединения, представленного формулой 1, при одновременном сохранении стабильности получающейся в результате композиции.

Авторы настоящего изобретения предприняли попытку приготовить различные композиции для того, чтобы разработать композицию для инъекции, содержащую фармацевтически приемлемую соль соединения, представленного формулой 1, которое представляет собой лекарственное средство, обладающее плохой растворимостью в воде, и, таким образом, обнаружили, что композиция для инъекции может обеспечивать достижение ее полного растворения и стабильности к деградации, если она содержит одно или более чем одно вещество, выбранное из маннита, трегалозы, лактозы и глюкозы, в качестве стабилизирующего агента. Кроме того, эффективность ее приготовления может быть увеличена путем упрощения способа приготовления за счет улучшения растворимости.

В описании настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения, представленного формулой 1, содержит соль присоединения кислоты. Соль присоединения кислоты представляет собой, например, ацетатную, адипатную, аспартатную, бензоатную, безилатную, бикарбонат/карбонатную, бисульфат/сульфатную, боратную, камзилатную, цитратную, цикламатную, эдизилатную, эзилатную, формиатную, фумаратную, глюцептатную, глюконатную, глюкуронатную, гексафторфосфатную, гибензатную, хлоргидрат/хлоридную, бромгидрат/бромидную, йодгидрат/йодидную, изетионатную, лактатную, малатную, малеатную, малонатную, мезилатную, метилсульфатную, нафтилатную, 2-напсилатную, никотинатную, нитратную, оротатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфатную, пироглутаматную, сахаратную, стеаратную, сукцинатную, таннатную, тартратную, тозилатную, трифторацетатную, ксинофатную, пидолатную соль.

В частности, соль соединения, представленного формулой 1, может представлять собой пидолатную соль, представленную формулой 2 ниже.

[Формула 2]



Композиция для инъекции, как она раскрыта в настоящем изобретении, может содержать одно или более чем одно вещество, выбранное из маннита, трегалозы, лактозы и глюкозы в качестве стабилизирующего агента. Она может находиться в безводной или гидратированной форме. За счет содержания стабилизирующего агента она может обладать превосходной растворимостью при минимизации продукции примесей от фармацевтически приемлемой соли соединения, представленного формулой 1.

Композицию, как она раскрыта в настоящем изобретении, получают до процесса лиофилизации раствора, и она содержит фармацевтически приемлемую соль соединения, представленного формулой 1, и одно или более чем одно вещество, выбранное из маннита, трегалозы, лактозы и глюкозы. Согласно настоящему изобретению это может помочь в настройке процесса путем определения стабильности при хранении перед лиофилизацией раствора.

Кроме того, композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит, например, раствор, приготовленный из высушенного путем лиофилизации порошка или осадка, который восстанавливают физиологическим раствором или другими фармацевтически приемлемыми разбавителями. Композиция в соответствии с настоящим изобретением дополнительно содержит раствор, получаемый путем разведения восстановленного раствора фармацевтически приемлемым разбавителем.

Композиция для инъекции, как она раскрыта в настоящем изобретении, может включать фармацевтически приемлемую соль соединения, представленного формулой 1, и одно или более чем одно вещество, выбранное из маннита, трегалозы, лактозы и глюкозы, в качестве стабилизирующего агента. Содержание указанного стабилизирующего агента составляет 0,5-3,0 массовых долей, более конкретно 0,7-2,0 массовых долей относительно 1 массовой доли фармацевтически приемлемой соли соединения, представленного формулой 1. В случае использования более чем 3,0 массовых долей стабилизирующего агента существует недостаток, заключающийся в том, что вязкость его раствора увеличивается слишком сильно, и, таким образом, его фильтрация становится невозможной после растворения, и его лиофилизация требует слишком много времени.

Конкретнее, композиция для инъекции в соответствии с настоящим изобретением находится в форме жидкости или высушенного порошка. Сухой порошок для инъекции может быть введен пациентам таким образом, что он разводится при помощи WFI (воды для инъекции), физиологического солевого раствора, раствора глюкозы, раствора аминокислот и т.д.

Сушка может быть осуществлена при помощи обычного способа сушки, например путем лиофилизации, сушки распылением или сушки в кипящем слое, предпочтительно путем лиофилизации.

В одном из воплощений настоящего изобретения в случае композиции для инъекции, содержащей фармацевтически приемлемую соль соединения, представленного формулой 1, и стабилизирующий агент в количестве от 0,7 до 2,0 массовых долей относительно 1 массовой доли соединения, обнаружено, что отсутствует изменение его свойств и отсутствует существенное увеличение общего содержания в нем примесей и отдельных примесей в стрессовых условиях, и стабильность композиции может поддерживаться.

В соответствии с настоящим изобретением pH композиции для инъекции может находиться в диапазоне от 3,0 до 5,0, в частности в диапазоне от 3,5 до 4,5. Если pH композиции для инъекции составляет 3,0 или меньше, тогда концентрация продуктов деградации активных компонентов увеличивается. Если pH композиции для инъекции составляет 5,0 или больше, тогда существует проблема, заключающаяся в том, что содержание активных компонентов в композиции уменьшается pH может быть скорректирован путем добавления в композицию контролирующего pH агента, где типичные контролирующие pH агенты, например соляная кислота, гидроксид натрия и т.п., используемые для регулирования pH композиций при приготовлении композиций для инъекции, могут быть использованы без ограничения.

В одном из воплощений настоящего изобретения в результате анализа стабильности композиций для инъекции с различными pH, содержащих фармацевтически приемлемую соль соединения, представленного формулой 1, и одно или более чем одно вещество, выбранное из маннита, трегалозы, лактозы и глюкозы, в качестве составляющих композиции для инъекции, обнаружили, что композиция, имеющая pH от 3,0 до 5,0, демонстрировала отсутствие изменения свойств композиции, продуцировала меньшее общее количество примесей, и стабильно поддерживала содержание соединения формулы 2 во время периода хранения, тогда как композиция, имеющая pH 2,0 или меньше, демонстрировала увеличение содержания примесей и уменьшение содержания соединения формулы 2 в течение того же периода.

Аналогично, композиция для инъекции, как она раскрыта в настоящем изобретении, обладает преимуществами, заключающимися в том, что она может сохранять растворимость, необходимую для растворения композиции для инъекции, и может стабильно храниться в течение длительного периода времени за счет того, что она содержит одно или более чем одно вещество, выбранное из маннита, трегалозы, лактозы и глюкозы, и ее pH скорректирован таким образом, что находится в диапазоне от 3,0 до 5,0.

Количество активных компонентов, содержащихся в композиции для инъекции в соответствии с настоящим изобретением, варьирует в зависимости от состояния пациента, которому предназначается введение, степени направленного лечения и т.п. Предпочтительно композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать соединение формулы 1 в концентрации от 1 до 200 мг/мл, предпочтительно в концентрации от 1 до 50 мг/мл. Если активные компоненты содержатся в низкой концентрации 1 мг/мл или меньше, тогда большая доза инъектируемого раствора требуется для того, чтобы оказывать достаточное терапевтическое действие, что таким образом приводит к трудностям при введении в пораженную область пациента. Если они содержатся в высокой концентрации, составляющей 200 мг/мл или больше, тогда сложно удовлетворять композиции, которая растворяется даже при присутствии стабилизирующего агента, и может происходить осаждение, или могут образовываться примеси во время ресуспендирования или растворения.

При приготовлении композиции для инъекции в соответствии с настоящим изобретением может использоваться WFI (вода для инъекции). Инъекция, содержащая фармацевтически приемлемую соль соединения формулы 1 в соответствии с настоящим изобретением, не должна содержать добавки, отличающиеся от стабилизирующего агента и контролирующего pH агента, но может дополнительно возможно включать, без ограничения, изотонический агент, буферный раствор, осмотический агент и т.п., которые обычно используются в области техники.

Полезные эффекты изобретения.

Композиция для инъекции в соответствии с настоящим изобретением может быть с пользой использована в качестве средства для инъекции, поскольку в ней могут полностью растворяться активные компоненты, она демонстрирует очень низкий уровень образования примесей и может храниться в течение длительного периода времени.

Краткое описание графических материалов

Чертеж демонстрирует результат $^1\text{H-NMR}$ (ядерного магнитного резонанса) для соединения, представленного формулой 2, полученного в соответствии с одним из воплощений настоящего изобретения.

Способ осуществления изобретения

Далее настоящее изобретение будет описано подробно при помощи предпочтительных примеров для лучшего понимания описания настоящего изобретения. Тем не менее, следующие примеры приведены исключительно с целью иллюстрирования настоящего изобретения, и поэтому настоящее изобретение не ограничивается ими.

Пример получения: получение пидолатной соли, представленной формулой 2.

100 г кристаллического соединения формулы 1 и L-пироглутаминовую кислоту (34,98 г, 1,05 экв) полностью растворяли при 25°C в 1000 мл метанола, после чего полученную смесь концентрировали при перемешивании при пониженном давлении при 50°C до осаждения твердых веществ Сорастворитель, который представлял собой смесь ацетон/этилацетат - 1/4, (500 мл) добавляли в образовавшийся выше концентрат при 25°C, и затем их интенсивно перемешивали в течение 30 минут. Затем твердые вещества отфильтровывали при пониженном давлении и промывали 100 мл этилацетата, после чего образующиеся в результате твердые вещества сушили в вакууме при 40°C в течение 16 ч с получением 113,8 г (выход 85,4%) аморфного соединения, представленного формулой 2, в виде белого порошка (см. чертеж).

Примеры 1-9. Определение свойств соединения для инъекции и общего количества примесей в нем, в случае когда добавляют маннит.

Соединение (1000 мг), представленное формулой 2, растворяли в WFI (вода для инъекций) (50 мл) с получением концентрированного раствора. Порцию раствора (5 мл), содержащую приблизительно 100 мг основного ингредиента (соединения, представленного формулой 2), разводили в каждом из флаконов объемом 20 мл, содержащих 100 мг маннита, после чего 1,0 н HCl добавляли в каждую из вышеприготовленных смесей, так, чтобы pH был доведен до 2,0, 2,5, 3,0 и 4,0 соответственно. Порцию концентрированного раствора помещали в пустой флакон для образца объемом 20 мл без корректирования pH, и все полученные растворы лиофилизировали. Каждую лиофилизацию осуществляли с использованием лиофильной установки. После завершения лиофилизации высушенные при помощи лиофилизации образцы оставляли в камере при 60°C/относительной влажности 80% в течение 4 недель. Затем образцы анализировали при помощи HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография), их стабильность оценивали на основе общего количества примесей, образующихся во время хранения, и условия анализа для измерения содержания примесей были такими, как показано ниже.

Колонка: колонка, заполненная октадецил силикагелем для жидкостной хроматографии.

Температура колонки постоянная температура приблизительно 30°C. Детектор УФ (ультрафиолетовый) абсорбциометр (измерение при длине волны 220 нм).

Скорость потока 0,8 мл/мин.

Условия градиента подвижной фазы

Время (минуты)	Подвижная фаза	
	Подвижная фаза А (%)	Ацетонитрил (%)
0	88	12
2	88	12
3	70	30
15	70	30
16	20	80
18	10	90
20	10	90
20 1	88	12
25	88	12

Результаты приведены в виде площади пика (%) для общего содержания примесей относительно общей площади пиков, как показано в следующей табл. 1.

Таблица 1

		Общее содержание примесей (%)	Свойство после растворения
Пример 1	Лиофилизация исключительно соединения формулы 2 (рН 4,0)	0,42	Прозрачный
Пример 2	Соединение формулы 2 + маннит (рН 4,0)	0,17	Прозрачный
Пример 3	Соединение формулы 2 + маннит (рН 3,0)	0,23	Прозрачный
Пример 4	Соединение формулы 2 + маннит (рН 2,5)	0,30	Прозрачный
Пример 5	Соединение формулы 2 + маннит (рН 2,0)	0,37	Прозрачный

В примере 1, в котором лиофилизировали исключительно основной ингредиент, показано, что общее количество примесей (%) составляло 0,42%, что демонстрирует достаточно плохую стабильность. С другой стороны, в примере 2 в соответствии с настоящим изобретением, общее количество примесей составляет 0,17%, что демонстрирует значительное увеличение стабильности. В то же самое время, обнаружение изменения общего содержания примесей в зависимости от рН демонстрирует, что количество примесей имеет тенденцию к увеличению при более низком рН, т.е. малое общее количество примесей возникает при рН от 3,0 до 5,0.

Кроме того, эксперимент осуществляли при других условиях рН при помощи того же самого способа как в примерах 1-5 выше.

Для приготовления композиции для инъекции соединение (1000 мг), представленное формулой 2, растворяли в WFI (50 мл) с получением концентрированного раствора. В соответствии с тем же самым способом приготовления раствора, как в примере 1, 1,0 н NaOH добавляли в каждый из растворов, содержащих основной ингредиент (приблизительно 100 мг), и 100 мг маннита, после чего рН доводили до значений рН, составляющих приблизительно 4,5, 5,0, 5,5 и 6,0. Затем все образцы сушили с использованием лиофильной сушилки Christi Epsilon 2-10D. Высушенные путем лиофилизации образцы оставляли в камере при 60°C/относительной влажности 80% в течение 4 недель, после чего после завершения хранения содержание в них примесей анализировали при помощи HPLC, результаты анализа представлены в таблице 2. После завершения хранения в течение 4 недель лиофилизированные осадки растворяли в концентрации 10 мг/мл путем использования физиологического солевого раствора, после чего приготовленные растворы хранили при комнатной температуре.

Таблица 2

		Общее содержание примесей (%)	Свойство после растворения
Пример 6	Соединение формулы 2 + маннит (рН 4,5)	0,18	Прозрачный

Пример 7	Соединение формулы 2 + маннит (рН 5,0)	0,16	Прозрачный
Пример 8	Соединение формулы 2 + маннит (рН 5,5)	0,17	Непрозрачный
Пример 9	Соединение формулы 2 + маннит (рН 6,0)	0,15	Непрозрачный

В результате определения свойств после такого растворения было показано, что образцы после растворения имеют низкое общее содержание примесей при рН 5,0 или меньше, и проявляют свойства прозрачности.

Примеры 10-11. Определение общего количества примесей в композиции для инъекции в зависимости от типа и количества стабилизирующих агентов.

Соединение (1000 мг), представленное формулой 2, растворяли в WFI (50 мл) для приготовления раствора. Порцию раствора (5 мл), содержащего приблизительно 100 мг основного ингредиента растворяли в каждом из флаконов, содержащих 100 мг маннита или 100 мг трегалозы, после чего все приготовленные растворы сушили при помощи способа лиофилизации без корректирования рН. После этого приготовленные лиофилизированные образцы оставляли в камере при 60°C/относительной влажности 80% в течение 4 недель. Затем образцы анализировали при помощи HPLC, после чего результаты анализа обобщили в табл. 3 для того, чтобы показать результаты основных продуктов деградации в каждом из осадков.

Таблица 3

		Общее содержание примесей (%)
Пример 10	Основной ингредиент + маннит 100 мг	0,17
Пример 11	Основной ингредиент + трегалоза 100 мг	0,05

В результате в примерах 10 и 11 показано, что существует значительное улучшение стабильности соединения, содержащего основной ингредиент и маннит, трегалозу, лактозу или глюкозу.

Однако в случае композиции для инъекции, содержащей 50 мг маннита или трегалозы, в одних и тех же условиях общее количество примесей значительно увеличивалось из-за низкого содержания стабилизирующего агента. Кроме того, в случае содержания 300 мг или больше маннита или трегалозы, количества которых представляют собой большую массу, проявлялись недостатки, заключающиеся в том, что объем становится чрезвычайно большим и требовалось длительное время для получения композиции при помощи лиофилизации.

Примеры 12-17. Определение свойств композиции для инъекции и общего содержания примесей.

Соединение (1000 мг), представленное формулой 2, растворяли в WFI (50 мл) для приготовления раствора. Порцию раствора (5 мл), содержащего приблизительно 100 мг основного ингредиента, растворяли в каждом из флаконов, содержащих 100 мг маннита или 100 мг трегалозы, после чего 1,0 н HCl и 1,0 н NaOH добавляли в каждую из вышеприготовленных смесей для подведения рН до 2,0, 4,0 и 6,0, соответственно, и осуществляли лиофилизацию. После этого получающиеся в результате лиофилизированные образцы оставляли в камере при 60°C/относительной влажности 80% в течение 4 недель. После такого хранения образцы анализировали для выяснения общего содержания в них примесей и тенденции в их свойствах после растворения.

Таблица 4

		рН	Общее содержание примесей (%)	Свойство после растворения
Пример 12	Основной ингредиент + маннит 100 мг	2,0	0,37	Прозрачный
Пример 13	Основной ингредиент + маннит 100 мг	4,0	0,17	Прозрачный
Пример 14	Основной ингредиент + маннит 100 мг	6,0	0,18	Непрозрачный
Пример 15	Основной ингредиент + трегалоза 100 мг	2,0	0,21	Прозрачный
Пример 16	Основной ингредиент + трегалоза 100 мг	4,0	0,05	Прозрачный
Пример 17	Основной ингредиент + трегалоза 100 мг	6,0	0,05	Непрозрачный

В соответствии с представленным в табл. 4 в случае композиций по примерам 13, 14, 16 и 17 в соответствии с настоящим изобретением можно видеть, что общие количества примесей остаются посто-

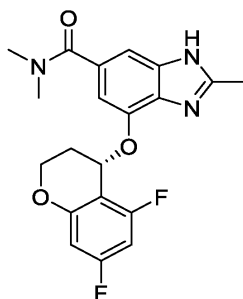
янными при изменении pH. Тем не менее, в случае приготовления композиции при pH 6,0 показано, что композиция является не подходящей вследствие ее непрозрачных свойств после восстановления. В случае примеров 12 и 15 можно видеть, что количество примесей увеличивается вследствие влияния pH 2,0. Таким образом, в случае препарата, который содержит маннит, трегалозу или оба из них, и в котором композиция имеет pH, находящийся в диапазоне от 3,0 до 5,0, можно видеть, что такой препарат представляет собой композицию, которая может поддерживать появление ее осадка при хранении, а также его растворимость при восстановлении, и также может обладать превосходной стабильностью без изменения содержания и небольшим образованием примесей.

Несмотря на то, что конкретные фрагменты описания настоящего изобретения подробно описаны выше, специалисту в данной области техники понятно, что такое подробное описание приведено исключительно для иллюстрации примеров воплощений, но его не следует рассматривать как ограничивающий объем описания настоящего изобретения. Таким образом, понятно, что конкретный объем настоящего изобретения определен при помощи формулы изобретения и ее эквивалентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

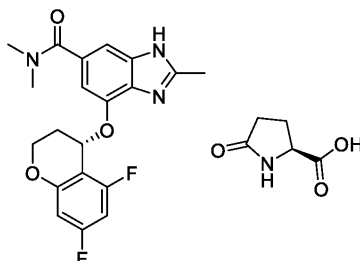
1. Композиция для инъекции, содержащая фармацевтически приемлемую соль соединения, представленного следующей формулой 1, и одно или более чем одно вещество, выбранное из маннита и трегалозы, в качестве стабилизирующего агента

[Формула 1]



2. Композиция для инъекции по п.1, где фармацевтически приемлемая соль соединения, представленного формулой 1, представляет собой соединение, представленное следующей формулой 2

[Формула 2]



3. Композиция для инъекции по п.1, где стабилизирующий агент представляет собой маннит или трегалозу.

4. Композиция для инъекции по п.1, где стабилизирующий агент представлен в количестве от 0,5 до 3,0 массовых долей относительно 1 массовой доли фармацевтически приемлемой соли соединения, представленного формулой 1.

5. Композиция для инъекции по п.1, где pH композиции для инъекции находится в диапазоне от 3,0 до 5,0.

6. Композиция для инъекции по п.1, где композиция находится в форме жидкости или высушенного порошка.

7. Композиция для инъекции по п.1, где композиция дополнительно содержит одно или более чем одно вещество, выбранное из изотонических агентов, буферного раствора, осмотических агентов и контролирующих pH агентов.

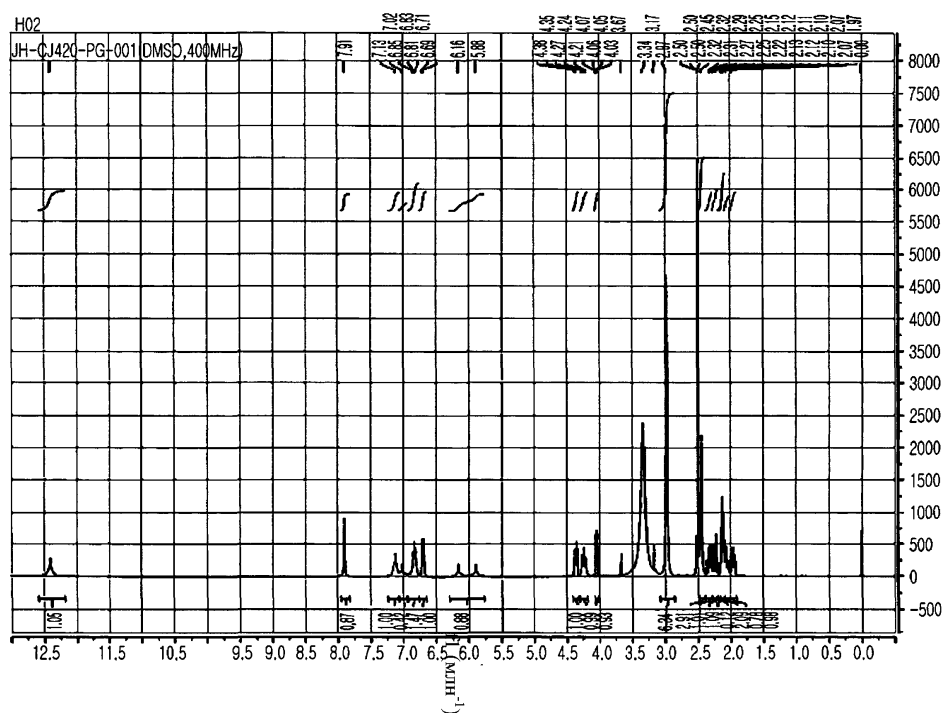
8. Композиция для инъекции по п.2, где стабилизирующий агент представляет собой маннит или трегалозу.

9. Композиция для инъекции по п.2, где стабилизирующий агент представлен в количестве от 0,5 до 3,0 массовых долей относительно 1 массовой доли фармацевтически приемлемой соли соединения, представленного формулой 1.

10. Композиция для инъекции по п.2, где pH композиции для инъекции находится в диапазоне от 3,0 до 5,0.

11. Композиция для инъекции по п.2, где композиция находится в форме жидкости или высушенного порошка.

12. Композиция для инъекции по п.2, где композиция дополнительно содержит одно или более чем одно соединение, выбранное из изотонических агентов, буферного раствора, осмотических агентов и контролирующих pH агентов.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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