



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60297 (13) C2
(51) 7 A61K9/19,47/26,47/18МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЛЮФІЛІЗОВАНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ СТАБІЛІЗАЦІЇ НЕПРОТЕЇНОВОГО ДІЮЧОГО НАЧАЛА

1

(21) 98062884
(22) 30 10 1996
(24) 15 10 2003
(86) PCT/FR96/01706, 30 10 1996
(31) 95/13022
(32) 03 11 1995
(33) FR
(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р
(72) Булумі Колетт, FR, Брель Тьері, FR, Кольер Лоранс, FR, Фор Філіп, FR
(73) САНОФІ - СІНТЕЛЯБО, FR
(56) WO 93/23017 A1 25 11 1993
(57) 1 Люофилизированная фармацевтически приемлемая композиция, образованная аморфной фазой и кристаллической фазой и включающая по крайней мере одно непротеиновое действующее начало, отличающаяся тем, что она содержит маннит и аланин в соотношении R от 0,1 до 1, причем R представляет собой соотношение массы маннита к массе аланина, за исключением композиций, содержащих, кроме того, один или несколько образующих матрицу компонентов, выбираемых среди пектинов, желатинов, протеиновых экстрактов из соевого волокна и их смесей
2 Композиция по п 1, в которой действующее начало находится в ассоциации с другим действующим началом протеиновой природы
3 Композиция по п 1 или 2, включающая, кроме того, по крайней мере одно дополнительное соединение, выбираемое среди буфера, поверхностно-активного вещества, консерванта, соли, антиоксиданта и хелатирующего агента
4 Композиция по п 1 или 2 для восстановления раствора в целях его введения парентерально
5 Композиция по п 1 или 2 для восстановления раствора в целях его введения перорально
6 Композиция по п 4 для восстановления раствора для инъекции
7 Композиция по п 1, прямо вводимая перорально
8 Композиция по п 1, отличающаяся тем, что действующее начало выбирают из группы, состоящей из фенилалкановых кислот, противовоспалительных нестероидных средств оксикамового типа, парацетамола, лизин- или аргининацетилсалицилата, желчных кислот, кортикостероидов, антрациклинов, флороглюцинола, произ-

2

водных платины, производных алкалоидов барвинка малого, производных алкалоидов спорыньи пурпурной, производных пуриновых или пиримидиновых оснований, простагландинов, бензодиазепинов, бета-лактамных антибиотиков, макролидных антибиотиков, антибиотиков семейства тетрациклинов, антибиотиков хлорамфеникольного типа, антибиотиков спирамицинового типа, нитрозоомочевин, горчичных газов, H₂-антагонистов, омепразола, витаминов, противоопухолевых средств, сердечно-сосудистых лекарственных средств, гематологических лекарственных средств, противосвертывающих и антитромботических лекарственных средств, гепариноидов, диаргининоксолугарата, экстрактов из растений, нуклеотидов, аналогов валпроевой кислоты, метопимазина, моксисилита, активных бифосфонатов в качестве антиостеопорозного агента, пралидоксима, дефероксамина, барбитуратов, клометиазола, антагонистов 5-HT₂, антагонистов ангиотензина II, фантофарона, тирапазамина, (2S)-1-[(2R,3S)-5-хлор-3-(2-хлорфенил)-1-(3,4-диметоксибензолсульфонил)-3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбонил]-пирролидин-2-карбоксамид, N,N-дибутил-3-{4-[(2-бутил-5-метилсульфонамидо)-бензофуран-3-илкарбонил]феноксипропиламина, 6-(2-диэтиламино-2-метил)-пропиламино-3-фенил-4-пропилпиридазина, этил-[(7S)-7-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтиламино]-5,6,7,8-тетрагидро-нафталин-2-илокси] ацетата, 1-(2,4-дихлорфенил)-3-(N-пиперидин-1-илкарбоксамидо)-4-метил-5-(4-хлорфенил)-1H-пиразола, 4-[[N-(3,4-диметоксифенетил)]-N-метиламинопропокси]-2-бензолсульфонил-3-изопропил-1-метилиндола, 2-[[1-(7-хлорхинолин-4-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)-1H-пиразол-3-карбонил]-амино] адамантан-2-карбоновой кислоты, N-циклогексил-N-этил-3-(3-хлор-4-циклогексилфенил)проп-2-ениламина, (-)-N-метил-N-[4-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидино)-2-(3,4-дихлорфенил)-бутил]бензамида, (S)-1-{2-[3-(3,4-дихлорфенил)-1-(3-изопропоксифенилацетил)пиперидин-3-ил]этил}-4-фенил-1-азониабикло [2 2 2] октанхлорида и его четвертичных фармацевтически приемлемых солей, 4-амино-1-(6-хлорпирид-2-ил) пиперидина,

(13) C2
(11) 60297
(19) UA

(S)-N-(1-{3-[1-бензоил-3-(3,4-дихлорфенил) пиперидин-3-ил]пропил}-4-фенилпиперидин-4-ил)-N-метилацетамида, 2-[[4-(2-хлорфенил)тиазол-2-ил]аминокарбонил]индол-1-уксусной кислоты, клопидогрела, 1-(2-нафталин-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1, 2, 3, 6-тетрагидропиридин гидрохлорида, N,N-диметил-N'-(пиридин-3-ил)метил-N'-[4-(2,4,6-триизопропилфенил)тиазол-2-ил]этан-1,2-диамина и их фармацевтически приемлемых солей

9 Композиция по п 1, отличающаяся тем, что действующее начало выбирают среди 2-[[4-(2-хлорфенил)тиазол-2-ил]аминокарбонил]индол-1-уксусной кислоты или ее калиевой соли, ирбесартана, клопидогрела, урсодезоксихолевой кислоты и ее натриевой соли, 1-(2-нафталин-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин гидрохлорида, N,N-диметил-N-(пиридин-3-ил)метил-N'-[4-(2,4,6-триизопропилфенил)тиазол-2-ил]этан-1,2-диаминфумарата, 2-[[5-(2,6-диметоксифенил)-1-(4-[(3-диметиламинопропил)метилкарбамоил]-2-изопропилфенил)-1H-пирозол-3-карбонил]амино]адамантан-2-карбоновой кислоты, 3-(1-{2-[4-бензоил-2-(3,4-дифторфенил)морфолино-2-ил]этил}-4-фенилпиперидин-4-ил)-1,1-диметилмочевины, тригидрохлорида 3-[N-{4-[4-(аминоиминометил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил}-N-(1-карбоксиметилпиперидин-4-ил)амино]пропионой кислоты, этил-3-[N-(4-[4-(амино-(N-этоксикарбонилимино)метил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил)-N-(1-(этоксикарбонилметил)пиперидин-4-ил)амино]пропионата, 5-этокси-1-[4-(N-трет-бутилкарбамоил)-2-метоксibenзолсульфонил]-3-спиро-[4-(2-морфолиноэтилокси)циклогексан]индол-2-она и их фармацевтически приемлемых солей

10 Композиция по п 1, отличающаяся тем, что ее получают после лиофилизации раствора, в котором маннит находится в концентрации 9 мг на мл, аланин - в концентрации 18 мг на мл и действующим началом является 2-[[4-(2-хлорфенил)тиазол-2-ил]аминокарбонил]индол-1-уксусная кислота в концентрации 1,18 мг на мл или одна из ее фармацевтически приемлемых солей в эквивалентной концентрации

11 Композиция по п 1, отличающаяся тем, что ее получают после лиофилизации раствора, в котором маннит находится в концентрации 10 мг на мл, аланин - в концентрации 23 мг на мл и действующим началом является ирбесартан в концентрации 1 мг на мл или одна из его фармацевтически приемлемых солей в эквивалентной концентрации

12 Композиция по п 1, отличающаяся тем, что ее получают после лиофилизации раствора, в котором маннит находится в концентрации 9 мг на мл, аланин - в концентрации 18 мг на мл и действующим началом является 1-(2-нафталин-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-гидрохлорид в концентрации от 0,01 до 0,2 мг на мл или одна из его фармацевтически приемлемых солей в эквивалентной концентрации

13 Способ стабилизации неперотеинового действующего начала, содержащегося в лиофилизированной фармацевтически приемлемой композиции, отличающийся тем, что лиофилизированную композицию получают из водного раствора, содержащего вышеуказанное действующее начало, маннит и аланин в соотношении R от 0,1 до 1, причем R представляет собой соотношение массы маннита к массе аланина

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, находящейся в форме лиофилизата и содержащей, по крайней мере, одно действующее начало неперотеиновой природы. Более конкретно, изобретение относится к такой стабильной при температурах в диапазоне 25-40°C композиции, которая может быть восстановлена в жидкой форме путем добавления растворителя для ее введения парентерально или перорально, либо может быть прямо введена перорально человеку или животному.

Содержащееся в композиции согласно изобретению действующее начало может быть единственным, а также может быть ассоциировано с другим действующим началом протеиновой или неперотеиновой природы.

Известно, что лиофилизация может оказывать значительное воздействие на деструкцию фармацевтических действующих начал в композиции, а также сильное влияние на их стабильность в лиофилизированной форме. Различными переменными величинами, которые сказываются на этих параметрах, являются главным образом значение pH, количество имеющихся солей, тип и количест-

во эксципиентов в композиции, выбранный тип криозащиты, а также выбранные температуры, давление и времена операций замораживания, сублимации и высушивания. Эти различные переменные величины влияют на физическое состояние полученного лиофилизата, а именно аморфное стеклообразное состояние, аморфное рыхлое состояние, кристаллическое состояние или комбинация этих состояний.

Для консервации лиофилизатов часто прибегают к использованию аминокислот, предпочтительно глицина, и полиолов, предпочтительно маннита, однако, в литературе, имеющейся в большом количестве по этому предмету нет никакого указания на решение общей проблемы получения стабильной фармацевтической композиции, при котором учитывают различные параметры, играющие роль в операциях приготовления и лиофилизации композиции, содержащей неперотеиновое действующее начало в ассоциации с аминокислотой и полиолом.

Более конкретно, в литературе указывается, что присутствие аминокислоты, полиола, как, например, маннит, в кристаллической или аморфной

фазе может иметь, наряду с некоторыми преимуществами, нежелательные последствия, которые выражаются, в случае лиофилизатов, содержащих особенно чувствительные действующие начала, в относительно коротких сроках использования и/или необходимости температур хранения этих лиофилизатов ниже 8°C. Однако особенно предпочтительной, в особенности для амбулаторного лечения, является возможность получать композицию, стабильную при комнатной температуре вплоть до ее восстановления и, таким образом, изгнать ее хранения в холодильнике до и в процессе лечения.

Роль полиола и аминокислоты была исследована по отдельности в случае человеческого соматотропного гормона (hGH), но их синергический эффект еще плохо изучен [Pikal M J, Dellermann K M, Roy M L, Riggan M N, The effects of formulation variables on the stability of freeze-dried Human Growth Hormone, Pharm Research, 8, №4, 427-436 (1991)].

Преимущества и недостатки, связанные с присутствием аминокислот и маннита в кристаллической или аморфной фазе, перечисляются ниже.

Преимущества, связанные с присутствием аминокислот

Показано, что присутствие глицина в лиофилизате вызывает кристаллизацию находящихся в растворе молекул во время стадии замораживания процесса лиофилизации [Korey D J, Schwartz J B, Effects of excipients on the crystallization of pharmaceutical compounds during lyophilization, J Parenteral Sci Tech, 43, 2, 80-83 (1989)]. Эта кристаллизация действующего начала позволяет улучшить его стабильность.

Аланин в кристаллической форме обладает тем преимуществом, что препятствует ухудшению лиофилизата в процессе сублимации и высушивания и позволяет получать лиофилизат с более значительной удельной поверхностью и, следовательно, позволяет осуществлять более быстрое высушивание [Pikal M J, Freeze-drying of proteins, Biopharm, 26-30 October 1990].

Недостатки, связанные с присутствием аминокислот

Добавление аминокислоты к сахару или полиолу в лиофилизируемом растворе обычно имеет следствием снижение температуры стеклования сахара [Booy M P W M / Ruter R A, Meere A L J, Evaluation of the physical stability of freeze-dried sucrose containing formulations by differential scanning calorimetry, Pharm Research, 9, 109-114 (1992)]. Однако понижение температуры стеклования обычно является синонимом худшей стабильности лиофилизата [Franks F, Freeze-drying, from empiricism to predictability, Cryoletters, 11, 93-110 (1990)].

Преимущества/ связанные с присутствием маннита, Присутствие маннита в составе лиофилизата обычно обосновано в качестве балласта лиофилизации, то есть он позволяет одновременно поддерживать твердую и жесткую структуру объема лиофилизата, соответствующего объему лиофилизируемого раствора, однако его присутствие также позволяет регулировать изотонич-

ность восстанавливаемого раствора для инъекции. Когда маннит является преобладающим эксципиентом в составе лиофилизата, он чаще всего находится в кристаллической форме [Hora M S, Rana R K, Smith E W, Liophilized formulations recombinant tumor necrosis factor, Pharm Res, 9 (1), 33-36 (1992)].

Недостатки, связанные с присутствием маннита

Из литературы известно, что степень гидролиза метилпреднизолонсукцината натрия в лиофилизированной форме является более значительной в присутствии маннита, чем в присутствии лактозы, и эта степень гидролиза увеличивается с количеством маннита, находящегося в лиофилизате. Это объясняется тем фактом, что кристаллизация маннита в процессе лиофилизации изменяет распределение воды в матрице лиофилизата. Повышение количества воды, присутствующей в образующемся микроокружении действующего начала, благоприятствует гидролизу действующего начала и уменьшает его стабильность [Herman B D, Sinclair B D, Milton N, Nail S L, The effect of bulking agent on the solid state stability of freeze-dried methylprednisolone sodium succinate, Pharma Res, 1_1 (10), 1467-1473 (1994)]. Преимущества, связанные с присутствием кристаллической фазы. Присутствие "закристаллизовавшегося растворенного вещества в замороженном растворе является способом стабилизации протеинов во время высушивания [Carpenter J F, Crowe J H, Modes of stabilization of a protein by organic solutes during desiccation, Cryobiology, 25, 459-470 (1988)]. Кроме того, кристаллизация в процессе замораживания эксципиентов, в большинстве своем присутствующих в лиофилизируемом растворе, делает более эффективными вторичные операции сублимации и высушивания, увеличивая удельную поверхность обмена между сублимируемым твердым веществом и атмосферой камеры лиофилизатора. Это увеличение удельной поверхности кристаллических форм по отношению к аморфным формам облегчает теплообмен во время лиофилизации. Следствием этой увеличившейся эффективности лиофилизации является получение лиофилизированных форм, содержание в которых остаточной воды менее высокое, что означает повышенную стабильность лиофилизата при более высоких температурах [Korey D J, Schwartz J B, Effects of excipients on the crystallization of pharmaceutical compounds during lyophilization, J Parenteral Sci Tech, 43 (2), 80-83 (1989)].

Недостатки, связанные с присутствием кристаллической фазы

Обычно закристисталлизованные вещества имеют меньшие скорости растворения, чем аморфные вещества. В самом деле, требуется больше энергии для отрыва молекулы от упорядоченной кристаллической решетки, чем для отрыва от неупорядоченного объединения в аморфном состоянии. Иногда скорость растворения становится недостаточной для осуществления достаточно быстрой абсорбции этих веществ, что может вызывать уменьшение их активности, особенно в случае менее стабильных в растворе молекул. Таким же

образом, имеющаяся в идеальном случае полная регулярность кристаллов, гетерогенность кристаллической фазы и полиморфизм, получаемые для одного и того же вещества и между ассоциированными веществами, приводят к различным скоростям растворения для одного и того же вещества и между каждым из веществ, что может приводить к невоспроизводимым терапевтическим эффектам [Galenica 2, Biopharmacie, 2-е издание, 1982 г., Технология и документация]

Кроме того, показано, что потеря активности лиофилизированного протеина прямо связана со степенью кристаллическости криозащитной молекулы [Izutsu K L, Yoshioka S, Terao T, Decreased protein-stabilizing effects of cryoprotectants due to crystallization, Pharm Research, 10, №8, 1232-1237 (1993), Izutsu K I, Yoshioka S, Kojima S, Increased stabilizing of amphiphilic excipients on freeze drying of lactate dehydrogenase (LDH) by dispersion into sugar matrices, Pharm Res, 12 (6), 838-843 (1995)]. При получении лекарственных средств, содержащих протеины, нужно избегать кристаллизации эксципиентов согласно [Hermansky M, Pesak M., Lyophilization of drugs 'VI Amorphous and Crystalline forms Cesk Farm, 42 (2), 95-98 (1993)]

Преимущества, связанные с присутствием аморфной фазы

В том же самом порядке представления, аморфная форма растворяется быстрее, чем кристаллическая форма, и не обладает недостатками, связанными с гетерогенностью и полиморфизмом кристаллических веществ

С другой стороны, наличие добавок в аморфном состоянии стабилизирует активность некоторых ферментов пропорционально концентрации добавки, согласно Izutsu K L, Yoshioka S, Terao T, Decreased protein-stabilising effects of cryoprotectants due to crystallization, Pharm Research, 10, №8, 1232-1237 (1993)

Криозащитный эффект эксципиентов приписывают аморфному состоянию глицина в полученном лиофилизате [Pikal M J, Dellemann K M, Roy M L, Riggan M N, The effects of formulation variables on the stability of freeze-dried Human Growth Hormone, Pharm Research, 8, №4, 427-436 (1991)]

Недостатки, связанные с присутствием аморфной фазы

В присутствии одной твердой аморфной фазы лиофилизат оседает при температурах выше температур стеклования в процессе замораживания. В более рыхлой аморфной фазе химические реакции разложения имеют намного более быструю кинетику, чем в кристаллической фазе [Ashizawa K, Uchikawa K, Hattori T, Ishibashi Y, Miyake Y, Sato T., Solid state stability and preformulation study of a new parenteral cephalosporin antibiotics (E1040), Yakugaku Zasshi, 110(3), 191-201 (1990)]

Кроме того, гораздо большая скорость растворения аморфных веществ иногда сопровождается большей нестабильностью, превращением формы, при котором обычно аморфное состояние становится кристаллическим (Galenica 2, Biopharmacie, второе издание, 1982, Технология и документация)

В заключение следует сказать, что в научной

литературе, относящейся к воздействию эксципиентов на стабилизацию фармацевтических действующих начал, приводятся противоречивые сведения об их свойствах, так как в ней отсутствуют некоторые данные по поводу зависимостей между структурой лиофилизата и его стабильностью. Точно так же не описывается роль полиолов и аминокислот, используемых индивидуально или в ассоциации, в зависимости от совокупности обобщаемых свойств, однако она обнаружена с противоречивыми результатами в зависимости от исследуемых действующих начал и количеств используемых эксципиентов

В настоящее время найдено, что существует синергический эффект между маннитом и аланином в отношении стабилизации лиофилизированных фармацевтических действующих начал. В особенности показано, что этот синергический эффект существует только в узкой области относительных концентраций каждого из этих двух эксципиентов

Согласно настоящему изобретению, в особенности обнаружен неожиданный синергический эффект, достигаемый в результате сосуществования аморфной фазы с кристаллической фазой, следствием которого является стабилизация лиофилизированного фармацевтического действующего начала. В настоящем изобретении, следовательно, описывается достижение этого эффекта для особых соотношений маннит/аланин

Таким образом, настоящее изобретение относится к лиофилизированной фармацевтической композиции, образованной аморфной фазой и кристаллической фазой, которая включает эффективное количество по крайней мере одного непротеинового фармацевтического действующего начала, маннит и аланин, причем эти последние эксципиенты находятся в массовом соотношении R от 0,1 до 1, где R представляет собой соотношение между массой маннита и массой аланина

Действующее начало, включенное в вышеуказанную композицию, остается стабильным при температурах, которые могут достигать 25-40°C, в лиофилизированной форме. В желательном случае, растворение полученного лиофилизата является быстрым и полным. Внешний вид лиофилизата не ухудшается, и содержание в нем воды совместимо с сохранением стабильности действующего начала

Обнаружено, что для соотношения R в диапазоне от 0,1 до 1

лиофилизат образован аморфной фазой и кристаллической фазой,

аморфная фаза в большинстве своем образована маннитом и действующим началом,

кристаллическая фаза в большинстве своем образована аланином

Хотя изобретение не ограничивается особой теорией, учитывающей стабилизацию, которая достигается за счет ассоциации одного или нескольких непептидных действующих начал, маннита и аланина в указанных соотношениях, можно высказать следующую гипотезу: аморфная фаза/выявляемая с помощью термического дифференциального анализа, криозащищает фармацевтическое действующее начало во время заморажи-

вания, причем само действующее начало диспергировано в этой аморфной форме, а кристаллическая фаза, выявляемая путем дифрактометрии рентгеновских лучей, фиксирует структуру лиофилизата и позволяет избежать ее разрушения

Согласно другому из этих аспектов, предметом настоящего изобретения является получение стабильных лиофилизатов, содержащих фармацевтическое действующее начало, криозащищенное твердой аморфной фазой, которая полностью или частично образована маннитом, причем эта аморфная фаза в лиофилизате, полученном после сублимации и высушивания замороженного раствора, сосуществует с кристаллической фазой, образованной по существу аланином

Таким образом, предметом настоящего изобретения является также способ получения лиофилизированных фармацевтических композиций, включающих по крайней мере одно непертеиновое действующее начало, отличающийся тем, что лиофилизируют смесь вышеуказанного действующего начала, маннита и аланина, в которой маннит и аланин находятся в соотношении R, составляющем величину от 0,1 до 1, причем R представляет собой соотношение между массами маннита и аланина

В композицию согласно настоящему изобретению могут быть введены другие фармацевтически приемлемые, обычно используемые в лиофилизированных формах эксципиенты, как, например, буферы или кислоты-основания, позволяющие регулировать pH-значение, поверхностно-активные вещества, соли, консерванты, особенно антибактериальные консерванты, антиоксиданты или хелатирующие агенты, за исключением эксципиентов, которые в содержащем действующее начало лиофилизате препятствуют сосуществованию кристаллической фазы, образованной в большинстве своем маннитом, и кристаллической фазы, образованной в большинстве своем аланином, как, например, некоторые протеиновые производные животного или растительного происхождения, такие как желатины, декстрины или протеиновые экстракты из зерен пшеницы или семян сои, смолы, как агар или ксантан, полисахариды, альгинаты, карбоксиметилцеллюлозы, пектины, синтетические полимеры как поливинилпирролидон, или природные полисахаридные комплексы как желатин акации

Из буферов, которые могут быть введены в композицию согласно настоящему изобретению, можно назвать, в частности, карбонатный, боратный, фосфатный, цитратный, три(гидроксиметил)аминометановый, малеатный и тартратный буферы, причем кислоты или основания, образующие эти буферы, также могут быть введены индивидуально

Из поверхностно-активных веществ, которые могут быть введены в композицию согласно настоящему изобретению, можно назвать, в частности, полисорбаты, полоксамеры, тилоксапол, лецитины

Из солей, которые могут быть введены в композицию согласно настоящему изобретению, можно назвать, в частности, натриевые соли, как эддат натрия (тетранатриевая соль

этилендиаминтетрауксусной кислоты), хлорид натрия, докузат натрия (1,4-бис(2-этилгексил)сульфосукцинат натрия), гидрокарбонат натрия, глутамат натрия/ а также ацетат калия, карбонат калия и стеарат магния

Из консервантов, которые могут быть введены в композицию согласно настоящему изобретению, можно назвать, в частности, метил-п-гидроксibenзоат и пропил-п-гидроксibenзоат, бензетонийхлорид, меркуротиолат натрия, нитратфенилртуть, бензиловый спирт, фенол и м-крезол

Сосуществование аморфной маннитной фазы с кристаллической аланиновой фазой не зависит от присутствия и концентрации буфера, используемого для регулирования pH-значения раствора, но оно зависит от вышеуказанного соотношения R

Примерами состава лиофилизированных растворов, из которых получают композиции согласно изобретению, являются следующие

фармацевтическое действующее начало или ассоциация фармацевтических действующих начал, фармацевтически приемлемый буфер для регулирования pH-значения, маннит и аланин в массовом соотношении R = масса маннита/масса аланина/ составляющим от 0,1 до 1, вода для препаратов для инъекций, также как, если необходимо, антибактериальные консерванты и эксципиенты, позволяющие осуществлять солюбилизацию действующего начала или действующих начал

Согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения, смесь аланина с маннитом составляет преобладающую долю

Количество присутствующего действующего начала ограничивается его растворимостью в воде. Композиции согласно изобретению на деле получают в результате лиофилизации водных растворов, в которых действующее начало полностью растворено

Также любой эксципиент находится в композиции в количестве, которое меньше количества смеси аланина с маннитом

Лиофилизированные растворы получают следующим образом желательные количества буфера, аланина, маннита, консервантов и действующего начала при соответствующей температуре растворения добавляют к количеству воды для препаратов для инъекций или солюбилизирующего агента, необходимому для их солюбилизации, вплоть до полного растворения. Полученные растворы фильтруют в стерильной среде и расфасовывают в емкости, предпочтительно флаконы или ампулы

Лиофилизацию растворов осуществляют следующим образом раствор проходит цикл замораживания, затем сублимации и высушивания, адаптированный к лиофилизированному объему и содержащей раствор емкости

Скорость замораживания предпочтительно выбирают близкой к -2°C в минуту в лиофилизаторе Usifroid (Франция) типа SMH 15, SMJ 100 или SMH 2000. Времена, температуры и давления сублимации и высушивания регулируют в зависимости от объемов лиофилизированного раствора и

содержания желательной в лиофилизате остаточной воды

Тогда получают лиофилизат, в котором аланин находится в кристаллической форме, а мантин - в полностью или частично аморфной форме. Леофилизат можно хранить при температуре 25°C и даже вплоть до 40°C без ухудшения химической и биологической стабильности действующего начала, которое он содержит

Полную информацию о способах получения композиций для инъекций путем растворения композиций согласно изобретению специалист может получить из Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985, 17-е издание, или из работы William N A, Poili G P, The lyophilization of pharmaceuticals литературный обзор, J Parenteral Sci Tech, 38 (2), 48-59 (1984), или из работы Franks F, Freeze-drying from empiricism to predictability, Cryo-letters, 11, 93-110 (1990)

Действующее начало или ассоциированные действующие начала непертеинового типа, используемые для получения композиций согласно настоящему изобретению, могут представлять собой болеутоляющие средства, противовоспалительные средства, спазмолитические средства, противораковые средства или действующие начала, используемые в кардиологии, ангиологии, гастроэнтерологии, гематологии и при гемостазе, в гепатологии, инфектологии, неврологии-психиатрии, ринологии, ревматологии, токсикологии, урологии, в области диагностики или в качестве регуляторов метаболизма и питания

Любой продукт из вышеуказанных в качестве примеров терапевтических семейств и области биологической активности может образовывать действующее начало композиций согласно настоящему изобретению, которые представляют собой значительный технический прогресс в фармацевтической области техники. Наиболее приемлемыми в композициях согласно настоящему изобретению действующими началами предпочтительно являются такие, стабильность в водном растворе которых является проблематичной. Однако предусматривается использование согласно настоящему изобретению действующих начал, которые не вызывают особой проблемы в отношении стабильности

В дальнейшем тексте настоящей заявки приняты обычные международные названия для обозначения действующих начал

Действующее начало предлагаемых согласно настоящему изобретению лиофилизированных фармацевтических композиций может быть выбрано особенно из группы, состоящей из

фенилалкановых кислот, как, например, кетопрофен,

противовоспалительных нестероидных средств "оксикамового" типа, как, например, пироксикам, изоксикам, теносикам,

парацетамол,

лизин - или аргининацетилсалицилата,

кортикостероидов, как, например, метилпреднизолон,

флороглюцинола,

желчных кислот, как, например, урсодезокси-холевая кислота или одна из ее фармацевтически

приемлемых солей с неорганическими или органическими основаниями, предпочтительно ее натриевая соль,

антрациклинов, как, например, доксорубин, эпирубин, идарубин, даунорубин, пирарубин,

производных платины, как, например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин,

производных алкалоидов барвинка малого, как, например, винбластин, винкристин,

производных алкалоидов спорыньи пурпурной, как, например, дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин, ницерголин,

производных пуриновых или пиримидиновых оснований, как, например, ацикловир, ганцикловир, цитарабин,

простагландинов, как, например, сулпростон, алпростадил,

энзодиазепинов, как, например, дикалийклозапат, девазепид,

бета-лактамов антибиотиков, как, например, пиперациллин, тазобактам,

макролидных антибиотиков, как, например, эритромицин или одно из его производных, обычно лейкомицин,

антибиотиков семейства тетрациклинов, как, например, миноциклин,

антибиотиков хлорамфеникольного типа, как, например, тиамфеникол,

антибиотиков спирамицинового типа,

горчиных газов, как, например, хлорамбуцил/и нитрозомочевин, как, например, кармустин и стрептозоцин, причем горчиные газы и нитрозомочевины более подробно описываются в книге M Schorderet и др "Фармакология", 1982 г, второе издание, глава 89, изд. Prison, Roche, Париж,

H₂ - антагонистов, как, например, ранитидин, фармотидин или одна из их фармацевтически приемлемых солей,

омепразола и его аналогов,

витаминов, как, например, тиамин, рибофлавин, никотинамид, пиридоксин, пантотенат натрия, биотин, аскорбиновая кислота, фолиевая кислота, цианокобаламин, ретинол, холекальциферол, альфатокоферол, кобаламид, гидроксикобаламид,

противоопухолевых средств, выбираемых среди таксола, таксотера и их аналогов, дэкарбазина, метотрексата, пликамицина, тиотепы, стрептозоцина,

сердечно-сосудистых лекарственных средств, выбираемых среди молсидомина или одной из его фармацевтически приемлемых солей, особенно его гидрохлорида, линсидомина, ацетазоламида, меклофеноксата, дилтиазема, нитропруссиды натрия,

гематологических лекарственных средств, выбираемых среди тиклопидина или одной из его фармацевтически приемлемых солей, особенно его хлоргидрата, молграмостима, фолиновой кислоты,

противосвертывающих и антитромботических средств, выбираемых среди гепарина, гепарина с низкой молекулярной массой в виде кальцийадропарина, натрийпарнапарина, натрийдальтепарина, натрийэноксапарина, натрийардепарина, натрийцертопарина, натрийревипарина, натрий-

минолтепарина, природных или синтетических антитромботических пентасахаридов, гепариноидов, как, например, помопаран, диаргининокоггугарата и его фармацевтически приемлемых солей оксоглутаровой кислоты, экстрактов из растений, как, например, на основе ивы, гарпагофитума женьшеня, фукуса, гена, фрагмента ДНК или РНК, предназначенного для генной терапии, олигонуклеотида, анти-смыслового олигонуклеотида, нуклеотидов, ассоциированных с протеиновыми соединениями, как, например, экстракты фракций рибосом, живых аттенуированных или инактивированных вирусов, валпроевой кислоты и ее аналогов, метопимазина, моксисилита, пралидоксима, дефероксамина, фенобарбитала или других барбитуратов, клометиазола, памидроната натрия, аландроната натрия, ризендроната натрия и других активных бифосфонатов в качестве антиостеопорозного агента, особенно тилудроната или динатрий[[4-хлорфенил]тио]метиле]бис(фосфоната) (SR41319) в форме полугидрата или моногидрата, антагонистов 5-HT₂, особенно кетансерина, ритансерина, (1Z,2E)-1-(2-фторфенил)-3-(4-гидроксифенил)проп-2-ен-1-он-0-(2-диметиламиноэтил)оксима (SR 46349) или одной из его фармацевтически приемлемых солей, антагонистов ангиотензина II, особенно тазосартана, телмисартана, калийлосартана, лосартана, ассоциированного с гидрохлортиазидом (HCTZ), эпросартана, цилексетил-кандесартана, валсартана, ирбесартана или 2-н-бутил-3-[[[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]-1,3-дiazаспиро[4,4]-нон-1-ен-4-она (SR47436) и его фармацевтически приемлемых солей, фантофарона или 1-[(п-3-[(3,4-диметоксибензил)метил-амино]пропокси)фенил]сульфонил]-2-изопропилилолизина и его фармацевтически приемлемых солей, тирапазамина или 3-амино-1,2,4-бензотриазин-1,4-диоксида и его фармацевтически приемлемых солей, (2S)-1-[(2R,3S)-5-хлор-3-(2-хлорфенил)-1-(3,4-диметоксибензолсульфонил)-3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбонил]пирролидин-2-карбоксамид (SR49059) и его фармацевтически приемлемых солей, -N,N-дибутил-3-(4-[(2-бутил-5-метилсульфонамидо)бензофуран-3-ил-карбонил]-феноксил)пропиламина и его фармацевтически приемлемых солей, как особенно гидрохлорид (SR33589) 6-(2-диэтиламино-2-метил)пропиламино-3-фенил-4-пропилпиридазина (SR46559) и его фармацевтически приемлемых солей, этил-[(7S)-7-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтиламино]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-илокси]ацетата и его фармацевтически приемлемых солей, как особенно гидрохлорид (SR58611A), 1-(2,4-дихлорфенил)-3-(N-пиперидин-1-

илкарбоксамидо)-4-метил-5-(4-хлорфенил)-1H-пиразола и его фармацевтически приемлемых солей, как особенно гидрохлорид (SR141716A), 4-[[N-(3,4-диметоксифенетил)]-N-метиламинопропокси]-2-бензолсульфонил-3-изопропил-1-метилиндола (SR33805) и его фармацевтически приемлемых солей, 2-[[1-(7-хлорхинолин-4-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)-1H-пиразол-3-карбонил]амино]адамантан-2-карбоновой кислоты (SR48692) и ее фармацевтически приемлемых солей, N-циклогексил-N-этил-3-(3-хлор-4-циклогексилфенил)проп-2-ениламина (SR31747), (-)-N-метил-N-[4-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидино)-2-(3,4-дихлорфенил)бутил]-бензамида (SR48968) и его фармацевтически приемлемых солей, (S)-1-[2-[3-(3,4-дихлорфенил)-1-(3-изопропоксибензил)ацетил] пиперидин-3-ил]этил]-4-фенил-1-азониабисцикло[2,2]-октанхлорида (SR140333A) и его фармацевтически приемлемых четвертичных солей, как, например, бензолсульфонат, 4-амино-1-(6-хлорпирид-2-ил)пиперидина и его фармацевтически приемлемых солей, как особенно гидрохлорид (SR57227A), (S)-N-(1-[3-[1-бензоил-3-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-3-ил]пропил]-4-фенилпиперидин-4-ил)-N-метипацетамида (SR142801) и его фармацевтически приемлемых солей, 2-[[4-(2-хлорфенил)тиазол-2-ил]аминокарбонил]индол-1-уксусной кислоты (SR27897) и ее фармацевтически приемлемых солей, клопидогрела или (+)-(S)-метил-α-(2-хлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено-[3,2-с]-пиридин-5(4H)-ацетата и его фармацевтически приемлемых солей, как особенно его гидросульфат, 1-(2-нафталин-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридингидрохлорида (SR57746A) и его фармацевтически приемлемых солей, как особенно его гидрохлорид, N,N-диметил-N'-(пиридин-3-ил)метил-N'-[4-(2,4,6-триизо-пропилфенил)тиазол-2-ил]-этан-1,2-диамина и его фармацевтически приемлемых солей, как особенно фумарат (SR27417), -2-[[5-(2,6-диметоксифенил)-1-(4-[(3-диметиламинопропил)-метилкарбамоил]-2-изопропилфенил)-1H-пиразол-3-карбонил]-амино]адамантан-2-карбоновой кислоты и ее фармацевтически приемлемых солей (SR142948A), 3-(1-(2-[4-бензоил-2-(3,4-дифторфенил)морфолино-2-ил]-этил)-4-фенилпиперидин-4-ил)-1,1-диметилмочевины и ее фармацевтически приемлемых солей (SR144190A), тригидрохлорида 3-[N-(4-[4-(аминоиминометил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил)-N-(1-карбоксиметилпиперидин-4-ил)амино]-пропионовой кислоты и ее фармацевтически приемлемых солей (SR121566),

этил-3-[N-{4-[4-(амино-(N-этоксикарбонилимино)метил)-фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-N-(1-этоксикарбонилметил)пиперидин-4-ил]амино]пропионата (SR121787) и его фармацевтически приемлемых солей,

5-этокси-1-[4-(N-трет-х-бутилкарбамоил)-2-метоксибензол-сульфонил]-3-спиро[4-(2-морфолиноэтил)окси]циклогексан]индолин-2-она (SR121463) и его фармацевтически приемлемых солей

В особенности предпочтительны композиции согласно изобретению, в которых действующее начало выбирают среди 2-[[4-(2-хлорфенил)тиазол-2-ил]аминокарбонил]-индол-1-уксусной кислоты или ее калиевой соли, ирбесартана, клопидогрела, урсодезоксихолевой кислоты и ее натриевой соли, 1-(2-нафталин-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридингидрохлорида, N,N-диметил-N'-(пиридин-3-ил)-метил-N'-[4-(2,4,6-триизопропилфенил)тиазол-2-ил]-этан-1,2-диаминфумарата, 2-[[5-(2,6-диметоксифенил)-1-{4-[(3-диметиламинопропил)метилкарбамоил]-2-изопропилфенил}-1H-пиразол-3-карбонил]амино]адамantan-2-карбоновой кислоты, 3-(1-{2-[4-бензоил-2-(3,4-дифторфенил)морфолино-2-ил]этил}-4-фенилпиперидин-4-ил)-1,1-диметилмочевина, тригидрохлорида 3-[N-{4-[4-(аминоиминометил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-N-(1-карбоксиметилпиперидин-4-ил)амино]пропионовой кислоты, этил-3-[N-{4-[4-(амино-(N-этоксикарбонилимино)метил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-N-(1-этоксикарбонилметил)пиперидин-4-ил]амино]пропионата, 5-этокси-1-[4-(N-третбутилкарбамоил)-2-метоксибензолсульфонил]-3-спиро[4-(2-морфолиноэтил)окси]циклогексан]индолин-2-она и их фармацевтически приемлемых солей

Особенно предпочтительными являются следующие композиции

любая композиция, получаемая путем лиофилизации раствора, в котором маннит находится в концентрации 9мг на мл, аланин - в концентрации 18мг на мл и действующее начало представляет собой 2-[[4-(2-хлорфенил)тиазол-2-ил]аминокарбонил]индол-1-уксусную кислоту в концентрации 1,18мг на мл или одну из ее фармацевтически приемлемых солей в эквивалентной концентрации,

любая композиция, получаемая путем лиофилизации раствора, в котором маннит находится в концентрации 10мг на мл, аланин - в концентрации 23мг на мл и действующее начало представляет собой ирбесартан в концентрации 1мг на мл или одну из его фармацевтически приемлемых солей в эквивалентной концентрации, и

любая композиция, получаемая путем лиофилизации раствора, в котором маннит находится в концентрации 9мг на мл, аланин - в концентрации 18мг на мл и действующее начало представляет собой 1-(2-нафталин-2-илэтил)-4-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридингидрохлорид в концентрации от 0,01 до 0,2мг на мл или одну из его фармацев-

тически приемлемых солей в эквивалентной концентрации

В качестве действующего начала также может быть выбрана фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных солеобразующих действующих начал

Фармацевтическое действующее начало предпочтительно выбирают из группы, состоящей из калиевой соли кислоты SR27897, называемой ниже как SR27897B, ирбесартана или SR47436, клопидогрела, урсодезоксихолевой кислоты или ее натриевой соли, SR57746A и SR27417A

Для иллюстрации настоящего изобретения, однако, не ограничивая его объема охраны, проводят оценки, выбирая в качестве примера фармацевтического действующего начала SR27897B, SR47436 (ирбесартан) и SR57746A. Таким образом готовят, лиофилизируют и анализируют несколько растворов, содержащих SR27897B в концентрации 1мг/мл, фосфатный буфер ($\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$) в различных молярных концентрациях и со значениями pH от 7,5 до 8,25, маннит и аланин в соотношении R=масса маннита / масса аланина, составляющем от 0,1 до 1

Точно так же готовят, лиофилизируют и анализируют несколько растворов, содержащих SR47436 в концентрации 1мг/мл, гидроксид калия в молярном соотношении $[\text{KOH}]/[\text{SR47436}]$ выше или равном 1, один аланин или смесь маннита с аланином в соотношении R=масса маннита / масса аланина, составляющем 0,1-1/ и этанол

Наконец, готовят, лиофилизируют и анализируют раствор, содержащий SR57746A в виде гидрохлорида в концентрации 0,11мг/мл, безводную лимонную кислоту и смесь маннита с аланином в соотношении R=масса маннита / масса аланина, равным 0,5

В нижеприводимой Таблице 1 приводятся составы исследуемых растворов, содержащих SR27897B. Для каждой из этих композиций R=0,5 и концентрация маннита, аланина и SR27897B составляет, соответственно, 9мг/мл, 18мг/мл и 1мг/мл

Таблица 1

Партия №	Буфер на основе фосфата натрия ммоль	Значение pH буфера на основе фосфата натрия
1	5	7,5
2	5	8
3	10	8
4	25	8
5	25	8,5
6	15	8
7	25	7,75
8	25	8
9	25	8,25
10	35	8,25
11	25	8

В нижеприводимой Таблице 2 представлен состав исследуемых лиофилизируемых растворов, содержащих SR47436

Таблица 2

Партия №	Маннит мг/мл	Аланин мг/мл	R	КОН мг/мл	SR47436 мг/мл
12	10	18	0,55	0,137	1
13	10	23	0,43	0,137	1

В нижеприводимой Таблице 3 представлен состав исследуемых лиофилизированных растворов, содержащих SR57746A в виде гидрохлорида

Таблица 3

Партия №	Маннит мг/мл	Аланин мг/мл	R	Лимонная кислота безводная, мг/мл	SR57746A мг/мл	Полисорбат 80мг/мл
14	9	18	0,5	7,7	0,11	0
15	9	18	0,5	7,7	0,11	1

Мутность растворенных лиофилизатов определяют с помощью турбидиметра Ratio Nach 18900-00. Результаты выражают в нефелометрических единицах мутности (NTU), проводя определения согласно руководству "Стандартные методы исследования воды и отработанной воды" Американской общественной санитарной ассоциации.

Органолептические критерии лиофилизатов исследуют визуально и учитывают окрашивание лиофилизата, его структуру (нарушенная или нет), а также проводят наблюдение в отношении возможного смещения фаз между коркой и рыхлой (мягкой) частью лиофилизата. Количество воды в лиофилизатах определяют путем кулонометрии по методу, описанному в Фармакопее Франции, X-е издание, V 3 5 6 А, вводя с помощью шприца 2мл метанола во флакон с лиофилизатом. Содержание воды выражают в массовых процентах в расчете на массу лиофилизата.

Дифрактометрический анализ рентгеновских лучей лиофилизатов осуществляют при использовании дифрактометра SIEMENS D500 TT, источник CuK α , генератор 40 киловольт, 25 миллиампер, фоновый монохроматор щели 1/1/1/0, 16/0, 6, эталонирование на пирексовом порошке, область разворота 4°-40° в минуту в виде 20 Брэгга.

Дифференциальный термический анализ (DSC) осуществляют при использовании прибора DSC 7 фирмы Перкин Эльмер со следующими характеристиками: эталонирование с помощью индия и свинца, используют на анализ 5-10мг в капсуле на 50мкл, начальная температура 10°C, скорость нагрева 10°C в минуту, конечная температура 300°C.

Количественный анализ SR27897B осуществляют путем жидкостной хроматографии (Европейская Фармакопея, 2 (1) V 6 20 4) при 254нм, используя колонку с C18-привитой фазой длиной 25см, внутренним диаметром 4,6мм и гранулометрией фазы 10мкм (Bischoff, номер по каталогу 25461840). Подвижной фазой является смесь в объемном соотношении ацетатного буфера с pH=4,0 (педаяная уксусная кислота и концентрированный аммиак, Мерк) и ацетонитрила марки для хроматографии (Sharlau, номер по каталогу Ac33). Контрольный раствор представляет собой раствор SR27897B (выпускается фирмой Санофи Решерш) в количестве 50мкг на мл метанола (Мерк, номер по каталогу 6009). Анализируемый раствор полу-

чают путем растворения лиофилизата в 100мл сверхчистой воды (фирма Миллипор, вода "Milli-Q"). Расход составляет 2мл в минуту. Рассчитывают площадь специфических пиков, получаемых после ввода 20мкл контрольного раствора, затем анализируемого раствора для каждой из хроматограмм. Содержание SR27897B в лиофилизате, выражаемое в мг на флакон, может быть определено из расчета этих двух площадей. Количественный анализ веществ (примесей), образующихся из SR27897B в лиофилизате в процессе хранения, что является показательным параметром стабильности продукта, также осуществляют путем жидкостной хроматографии на колонке с C18-привитой фазой (Bischoff, номер по каталогу 25461840). Подвижная фаза представляет собой градиент ацетонитрила и ацетатного буфера с pH=4,0 состав которого указывается в Таблице А.

Таблица А

Время (минуты)	Ацетонитрил (объем)	Ацетатный буфер, pH=4,0 (объем)
0	20	80
5	30	70
15	60	40
25	70	30
28	20	80
40	20	80

Контрольный раствор представляет собой раствор SR27897B (Санофи Решерш) в количестве 10мкг на мл метанола. Анализируемый раствор получают путем растворения лиофилизированного содержимого флакона в 5мл метанола. Расход составляет 2мл в минуту. Таким же образом рассчитывают площадь специфических пиков неизвестных примесей, полученных на хроматограммах после ввода 20мкл анализируемого раствора, по отношению к площади специфического пика SR27897B, полученного после ввода 20мкл контрольного раствора. Из этих расчетов могут быть определены содержание каждой из неизвестных примесей и общее (полное) содержание примесей в лиофилизированном SR27897B, выраженные в массовых процентах в расчете на массу продукта. Количественный анализ SR47436 осуществляют путем высокоэффективной жидкостной хромато-

графии (ВЭЖХ, Европейская Фармакопея, 2 (1), V 6 20,4) при 220нм, используя колонку с C18-привитым диоксидом кремния из нержавеющей стали длиной 25см, наружным диаметром 8мм и внутренним диаметром 4мм, причем сферический диоксид кремния имеет диаметр 7мкм, диаметр пор 120 Ангстрем и подвергнутый обработке "конечного закупоривания" (стандартная колонка с номером по каталогу 720042, выпускаемая фирмой Хромоптик). Подвижная фаза представляет собой смесь 60 объемов раствора фосфатного буфера, pH=3,0 (фосфорная кислота, фирма Пролабо, номер по каталогу 20624295, триэтиламин, фирма Флука, номер по каталогу 90340) с 40 объемами ацетонитрила марки для хроматографии (Мерк, номер по каталогу 14291), расход составляет 1мл в минуту.

Первый контрольный раствор представляет собой раствор с 0,5мг SR47436 (Санofi Решерш) на мл подвижной фазы. Второй контрольный раствор представляет собой раствор, содержащий 0,5мг SR47436 и 0,5мг примеси, соответствующей продукту разложения, (Санofi Решерш) на мл подвижной фазы. Анализируемый раствор получают путем растворения лиофилизата в 10мл подвижной фазы. Путем последовательного ввода первого и второго контрольных растворов обеспечивают удовлетворительные рабочие условия (фактор разрешения выше 2 между двумя пиками для ввода 10мкл второго контрольного раствора, коэффициент вариации площади пика ниже или равен 1% для серии 5 вводов по 10мкл первого контрольного раствора). После ввода 10мкл каждого контрольного раствора и 20мкл каждого анализируемого раствора путем расчета площадей специфических пиков, получаемых на хроматограммах, определяют содержание SR47436 в мг на лиофилизат.

Количественный анализ образующихся из SR 47436 веществ (примеси) осуществляют путем высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ, Европейская Фармакопея 2 (1) V 6 20 4) при 220нм, используя колонку с C18-привитым диоксидом кремния (см количественный анализ SR474360). Подвижная фаза представляет собой смесь 60 объемов фосфатного буфера, pH=3,1, с 40 объемами ацетонитрила марки для хроматографии, расход составляет 1мл в минуту. Оба контрольных раствора представляют собой первый - раствор с 0,5мг SR47436 (Санofi Решерш) на мл метанола (выпускается фирмой SDS, номер по каталогу 093022), второй - раствор с 0,5мг SR47436 на мл метанола. Анализируемый раствор получают путем растворения лиофилизата в 10 мл воды для препаратов для инъекций (PPI). Анализ осуществляют самое позднее в течение получаса в зависимости от восстановления. Удовлетворительные рабочие условия обеспечивают путем последовательных вводов 10мкл воды для препаратов для инъекций и 10мкл обоих контрольных растворов (время удерживания в случае основного пика, близкое для обоих контрольных образцов, по отношению к фоновому сигналу, выше или равно 10 для первого контрольного образца). После ввода 10мкл анализируемого раствора, путем расчета площадей специфических пиков, полученных на хроматограммах, определяют содержания образовавшегося вещества и полное содержание образовавшихся веществ (примесей), выраженные в про-

центах в расчете на массу продукта.

Количественный анализ SR57746A (Санofi Решерш) осуществляют путем жидкостной хроматографии при 224нм, используя колонку с C18-привитым диоксидом кремния длиной 25см, внутренним диаметром 4мм и при гранулометрии диоксида кремния 7мкм (Macherey Nagel, номер по каталогу 720042). Подвижная фаза представляет собой смесь 45 объемов ацетонитрила марки для хроматографии (Rathbun, номер по каталогу RH 1016) с 55 объемами буферного раствора, pH=3,0 (получают путем разбавления 5,5мл фосфорной кислоты в 950мл отфильтрованной деминерализованной воды (Миллипор, альфа-Q), затем доведения значения pH до 3,0 с помощью раствора триэтиламина (Флука, номер по каталогу 90340), добавления после этого 10мл ацетонитрила и доведения до объема 1000мл с помощью отфильтрованной деминерализованной воды). Контрольным раствором служит раствор с содержанием 15,0мг SR57746A на 100мл метанола (Карло Эрба, номер по каталогу 414814). Анализируемый раствор получают путем растворения лиофилизата в 3,0мл смеси, содержащей 25 объемов метанола и 75 объемов отфильтрованной деминерализованной воды. Расход составляет 1мл в минуту. Измеряют площадь специфических пиков, полученных после ввода 10мкл контрольного раствора, затем анализируемого раствора для каждой из хроматограмм. Содержание SR57746A в лиофилизате, выраженное в мг на флакон, может быть определено из измерения обеих площадей.

Количественный анализ веществ (примеси), образующихся из SR57746A в лиофилизате во время хранения, также осуществляют путем колоночной жидкостной хроматографии при хроматографических условиях, описанных в руководстве "Количественные анализы" (Европейская Фармакопея, 2 (1), V 6 20 4). Контрольный раствор представляет собой раствор с содержанием 0,15мг SR 57746A на мл метанола. Анализируемый раствор получают путем растворения содержимого лиофилизата в 3мл смеси из 25 объемов метанола и 75 объемов отфильтрованной деминерализованной воды. Расход составляет 1мл в минуту. Точно таким же образом измеряют площадь специфических пиков неизвестных примесей, полученных на хроматограммах после ввода 10мкл анализируемого раствора, по отношению к площади специфического пика SR57746A, полученного после ввода 10мкл контрольного раствора. Из этих измерений могут быть определены содержание каждой из неизвестных примесей и общее (полное) содержание примесей в лиофилизированном SR57746A, выраженные в процентах площади.

Ниже описываются полученные при использовании этих различных методов результаты анализов.

В нижеприводимой Таблице 4 представлены результаты начальных анализов, осуществляемых при использовании лиофилизатов SR27897B, в отношении содержания воды (в масс % в расчете на массу лиофилизата), температуры стеклования Tg (в °C), определяемой по методу DSC, и при использовании лиофилизатов, обработанных водой PPI, для определения мутности (в NTU) и значения pH.

Таблица 4

Партия №	Вода, %	Tg, °C	Мутность, NTU	pH
1	0,39	27	58	7,25
2	0,47	25	23	7,2
3	0,6	27	11	7,4
4	0,91	35	2,2	7,6
5	0,89	40	29	7,5
6	0,61	36,7	17	7,6
7	0,93	45,5	33	7,6
8	1,07	46,1	1,4	7,8
9	1,04	45,7	0,5	7,7
10	1,94	45,8	0,8	7,8
11			4,5	7,6

В качестве дополнительного примера, несколько партий лиофилизатов SR27897B было проконтролировано на стабильность после хранения при температурах 5°C, 25°C, 40°C и 50°C в течение 1 месяца, 3 месяцев и 6 месяцев

Из Таблицы 5, в которой представлено общее

(полное) содержание образовавшихся веществ (примесей), выраженное в масс % в расчете на исходную массу SR27897B, обнаруженных в лиофилизатах SR278978B после хранения в течение 1 месяца видно, что после этого времени хранения стабильность превосходная

Таблица 5

Партия №	% примесей при 5°C	% примесей при 25°C	% примесей при 40°C	% примесей при 50°C
1	<0,27	<0,28		<0,25
2	<0,23	<0,28		<0,24
3	<0,23	<0,26		<0,25
4	<0,26	<0,24		<0,24
5	<0,23	<0,25		<0,26
6		-	<0,1	
7			<0,1	
3			<0,1	
9			<0,1	
10			<0,1	
11		<0,1	<0,1	

Из Таблицы 6, в которой представлено общее содержание образовавшихся веществ (примесей), обнаруженных в лиофилизатах SR27897B после хранения в течение трех месяцев при температуре 50°C видно, что после этого времени хранения стабильность превосходная

Таблица 6

Партия №	% примесей после хранения при 50°C
1	<0,1
2	<0,1
3	<0,1
4	<0,1
5	<0,1

Наконец, из Таблицы 7, в которой представлено общее содержание образовавшихся веществ (примесей), обнаруженных в лиофилизатах SR27897B после хранения в течение 6 месяцев при температурах 5°C и 40°C, видно, что после этого времени хранения стабильность также превосходная

Таблица 7

Партия №	% примесей при 5°C	% примесей при 40°C
7	<0,1	0,13
8	<0,1	0,1
9	<0,1	0,1
11		<0,1

Дифракция рентгеновских лучей

Результат анализа путем дифракции рентгеновских лучей для порошка двух лиофилизатов, содержащих смесь маннита/аланина в соотношении R=масса маннита/масса аланина = 0,5, представлен на фиг 1, дифрактограммах 1 и 2. На показанных на фиг 1 дифрактограммах 3 и 4 представлены анализы аланина и маннита. Как можно видеть из этой фигуры, спектральные линии между 10° и 11°, характерные для кристаллического маннита, не наблюдаются в случае обоих лиофилизатов SR27897B. Таким образом, в случае R=0,5 один аланин находится в кристаллической форме, причем маннит находится в аморфной форме.

Дифференциальный термический анализ

На фиг 2 представлено влияние массового

соотношения алакина к манниту на температуру стеклования лиофилизата. Из этой фигуры видно, что максимальная температура стеклования достигается для $(1/R) > 1$, то есть для R в диапазоне значений от 0 до 1. Вообще, температура стеклования является характерной максимальной температурой стабильности лиофилизата. Таким образом, максимальной температуры стабильности лиофилизата достигают для значений R в диапазоне от 0 до 1.

В нижеприводимой Таблице 8 представлены результаты начальных анализов, осуществляемых для лиофилизатов SR47436 в отношении содержания воды, общего (полного) содержания образовавшихся веществ (примесей), и для лиофилизатов, обработанных водой PPI в целях определения значения pH.

Таблица 8

Партия №	% воды	% примесей	pH
12	0,5	0,24	6,6
13	0,2	0,1	6,7

В нижеприводимой Таблице 9 представлены общие (полные) содержания образовавшихся веществ (примесей), выраженные в процентах чистоты SR47436, в лиофилизатах SR47436 партии 12 после хранения в течение 1 недели и 2-х недель при температурах 5°C, 25°C, 35°C и 50°C.

Таблица 9

Партия №12	5°C	25°C	35°C	50°C
1 неделя	99,89	99,89	99,71	98,47
2 недели	99,90	99,82	99,47	97,05

В нижеприводимой Таблице 10 представлены общие (полные) содержания образовавшихся веществ (примесей), выраженные в процентах, в лиофилизатах SR47436 партии 13 после хранения в течение трех, шести и девяти месяцев при температурах 5°C, 25°C и 35°C.

Таблица 10

Партия №13	5°C	25°C	35°C
3 месяца	0,1%	0,2%	0,3%
6 месяцев	0,2%	0,3%	0,6%
9 месяцев	0,3%	0,3%	-

В нижеприводимой Таблице 11 представлены общие (полные) содержания веществ, выраженные в процентах примесей, образовавшихся в лиофилизатах SR57746A после хранения в течение одного и трех месяцев при температурах 5°C, 25°C и 40°C, и в лиофилизате SR57746A, восстановленном немедленно (стандарт).

Таблица 11

Партии №14 и №15	5°C	25°C	40°C
стандарт		<0,1%	
1 месяц	<0,1%	<0,1%	<0,1%
3 месяца	<0,1%	<0,1%	<0,1%

Пример 1 Состав лиофилизата SR27897 (основание), обработанного 1мл воды PPI

Составляющие	Разовая доза (мг)
SR27897B*	1,18мг
апиогенный аланин	18,0мг
маннит	9,0мг
моносодийфосфат	0,3мг
динатрийфосфат	8,5мг
стандартный флакон из бесцветного стекла на 1-3мл	1
пробка с выступом (на "ножке") из хлор-бутил каучука серого цвета	1
укрупненный колпачок из алюминия синего цвета диаметром 13мм, удаляемый путем щелчка (Flip-off)	1

* соответствует 1мг SR27897 в виде кислоты

Пример 2 Состав лиофилизата SR27897 (основание), обработанного 5мл воды PPI

Составляющие	Разовая доза (мг)
SR27897B*	5,9мг
апиогенный аланин	90,0мг
апиогенный маннит	45,0мг
апиогенный дигидратированный	1,5мг
моносодийфосфат апиогенный додекагидратированный	42,5мг
динатрийфосфат стандартный флакон из бесцветного стекла на 1-20мл	1
пробка с выступом (на "ножке") из хлорбутилкаучука серого цвета диаметром 20мм	1
укрупненный колпачок из алюминия синего цвета диаметром 20мм, удаляемый путем щелчка (Flip-off)	1

* соответствует 5мг SR27897 в виде кислоты

Пример 3 Состав лиофилизата с 5мг SR47436, обработанного 5мл воды PPI

Составляющие	разовая доза (мг)
SR47436	5,0мг
апирогенный аланин	115,0мг
апирогенный маннит	50,0мг
гидроксид калия	0,687мг
стандартный флакон из бесцветного стекла на 1-20мл	1
пробка с выступом (на "ножке") из хлорбутилкаучука серого цвета диаметром 20мм	1
укупорочный колпачок из алюминия, снабженный крышечкой, диаметром 20мм	1

Пример 4 Состав лиофилизата SR 57746A (гидрохлорид), обработанного 4 мл воды PPI

Составляющие	Разовая доза (мг)
SR57746A	0,44мг
апирогенный аланин	72,0мг
апирогенный маннит	36,0мг
безводная апирогенная лимонная кислота	30,8мг
стандартный флакон из бесцветного стекла на 1-20мл	1
пробка с выступом (на «ножке») из хлорбутилкаучука серого цвета диаметром 20мм	1
укупорочный колпачок из алюминия синего цвета диаметром 20мм, удаляемый путем щелчка (Flip-off)	1

Пример 5 Состав лиофилизируемого раствора SR57746A (гидрохлорид), выраженный в виде концентрации в расчете на конечные объемы раствора, которые могут достигать 100мл за счет добавления адекватного количества воды PPI

Составляющие	Разовая доза, выраженная в мг/мл
SR57746A	0,11мг/мл
апирогенный аланин	18,0мг/мл
апирогенный маннит	9,0мг/мл
безводная апирогенная лимонная кислота	7,7мг/мл
вода для препаратов для инъекций	до общего количества 1мл
с стандартный флакон из бесцветного стекла типа 1	1
пробка с выступом (на "ножке") из хлорбутилкаучука серого цвета	1
укупорочный колпачок из алюминия синего цвета, удаляемый путем щелчка (Flip-off)	1

Пример 6 Состав лиофилизата SR57746A (гидрохлорид), содержащего 0,01-0,2мг SR57746A (гидрохлорид), обработанного 1мл воды PPI

Составляющие	Разовая доза (мг)
апирогенный аланин	18,0мг
апирогенный маннит	9,0мг
апирогенная безводная лимонная кислота	7,7мг
стандартный флакон из бесцветного стекла на 1-3мл	1
пробка с выступом (на "ножке") из хлорбутилкаучука серого цвета	1
укупорочный колпачок из алюминия синего цвета диаметром 13мм, удаляемый путем щелчка (Flip-off)	1

Пример 7 Состав лиофилизата SR57746A (гидрохлорид), обработанного 4мл воды PPI

Составляющие	Разовая доза (мг)
SR57746A	0,44мг
апирогенный аланин	72,0мг
апирогенный маннит	36,0мг
апирогенная безводная лимонная кислота	30,8мг
полисорбат 80	4,0мг
стандартный флакон из бесцветного стекла на 1-20мл	1
пробка с выступом (на "ножке") из хлорбутилкаучука серого цвета диаметром 20мм	1
укупорочный колпачок из алюминия синего цвета диаметром 20мм, удаляемый путем щелчка (Flip-off)	1

Пример 8 Состав лиофилизируемого раствора SR 57746A (гидрохлорид), выраженный в виде концентрации в расчете на конечные объемы раствора, которые могут достигать 100мл за счет добавления адекватного количества воды PPI

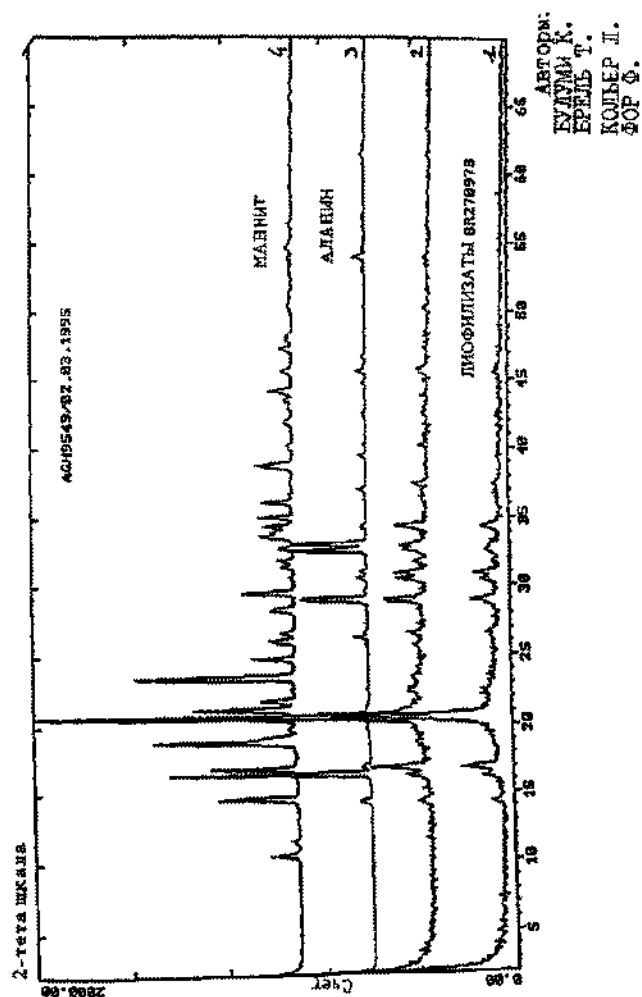
Составляющие	Разовая доза, выраженная в мг/мл
SR57746A	0,11мг/мл
апирогенный аланин	18,0мг/мл
апирогенный маннит	9,0мг/мл
апирогенная безводная лимонная кислота	7,7мг/мл
полисорбат 80	1,0мг/мл
вода для препаратов для инъекций до общего объема	1мл
стандартный флакон из бесцветного стекла типа 1	1
пробка с выступом (на "ножке") из хлорбутилкаучука серого цвета	1
укупорочный колпачок из алюминия синего цвета, удаляемый путем щелчка (Flip-off)	1

Пример 9 Состав лиофилизата SR 57746A (гидрохлорид) содержащего 0,01-0,2мг SR57746A (гидрохлорида) обработанного 1мл воды PPI

Составляющие	Разовая доза (мг)
апирогенный аланин	18,0мг
апирогенный маннит	9,0мг
апирогенная безводная лимонная кислота	7,7мг
полисорбат 80	1,0мг
стандартный флакон из бес-	

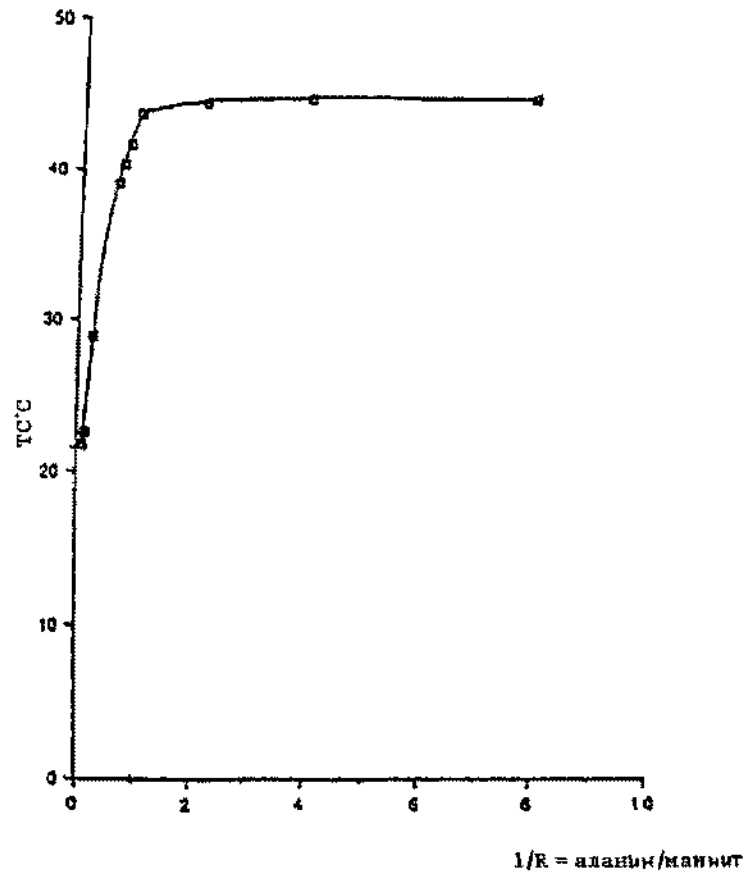
цветного	
стекла на 1-3мл	1
пробка с выступом (на «ножке») из хлорбутилкаучука серого цвета	1
укрупорочный колпачок из алюминия синего цвета диаметром 13мм, удаляемый путем щелчка (Flip-off)	1

СТАБИЛЬНАЯ ЛИОФИЛИЗОВАННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ



ФИГ. 1

Анализ дифракции рентгеновских лучей на порошке двух лиофилизатов, содержащем смесь маннит/аланин в соотношении R=0,5; R представляет собой массовое соотношение маннита и аланина



ФИГ. 2

Влияние величины соотношения $1/R = \text{аланин/маннит}$ (в процентном соотношении массы) на температуру стеклования лиофилизатов