



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО(19) UA (11) 26590 (13) C1
(51) 6 A 61 K 31/44, A 61 K 47/02, A 61 K 9/08ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД

(54) ПРЕПАРАТ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ ТА НАБІР ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

1

- (21) 95018074
(22) 15.07.93
(24) 11.10.99
(31) 4/201203
(32) 28.07.92
(33) JP
(85) 28.02.95
(86) PCT/JP93/00998 (15.07.93)
(46) 11.10.99. Бюл. № 6
(56) 1. EP № 0356143 A1, 1990.
2. EP № 0124495 A3, 1984.
3. EP № 0382489 A2, 1990.
(72) Наканісі Сігео (JP), Томінага Тецуо (JP), Яманата Івао (JP), Хіро Такасі (JP), Сібата Тосійюкі (JP)
(73) АСТРА АКТІЕБОЛАГ (SE)
(57) 1. Препарат для инъекций, содержащий 2-[(2-пиридил)метилсульфинил]бензимидазольное соединение или его соль, обладающие противоязвенной активностью, отличающийся тем, что дополнительно содержит щелочь и водный растворитель без добавок неводного растворителя, причем pH препарата для инъекций не менее 9,5 и не более 11,5, а концентрация указанного бензимидазольного соединения или его соли в препарате составляет 0,05–10 мг/мл в расчете на свободное основание.
2. Препарат по п. 1, отличающийся тем, что представляет собой

2

растворенный продукт лиофилизированного щелочного водного раствора 2-[(2-пиридил)метилсульфинил]бензимидазольного соединения или его соли, обладающих противоязвенной активностью, в водном растворителе без добавления неводного растворителя.

3. Препарат по п. 1 или 2, отличающийся тем, что 2-[(2-пиридил)метилсульфинил]бензимидазольным соединением или его солью является натриевая соль омепразола.

4. Набор для инъекций, содержащий компоненты (а) и (б), отличающийся тем, что: (а) – лиофилизированный продукт щелочного водного раствора 2-[(2-пиридил)метилсульфинил]бензимидазольного соединения или его соли, обладающих противоязвенной активностью, а (б) – водный растворитель без добавления неводного растворителя, причем (а) и (б) подобраны таким образом, чтобы pH препарата после растворения (а) в (б) был не менее 9,5 и не более 11,5.

5. Набор для инъекций по п. 4, отличающийся тем, что 2-[(2-пиридил)метилсульфинил]бензимидазольным соединением или его солью является натриевая соль омепразола.

Изобретение относится к препарату для инъекций 2-[(2-пиридинил)метилсульфинил]бензимидазольным соединениям или их солям, обладающим противоязвенной активностью, особенно к натриевой соли омепразола и к содержаще-

му их набору для инъекций, которые используют в клинической практике.

2-[(2-Пиридил)метилсульфинил]бензимидазольные соединения, такие, как омепразол или лансопразол, являются потенциальными противоязвенными агентами, и

(19) UA (11) 26590 (13) C1

их используют в фармацевтических композициях для перорального приема. Кроме того, недавно были разработаны содержащие их препараты для инъекций.

В качестве препарата для инъекций омепразол был известен как препарат, который получают, растворяя натриевую соль омепразола в стерилизованной воде, фильтруя и лиофилизируя раствор до получения лиофилизированного продукта, а затем растворяя лиофилизированный продукт в смеси полиэтиленгликоля 400 (для инъекций), первичного кислого фосфата натрия и стерилизованной воды (Выкладка японской патентной заявки № 167587, 1984).

Кроме того, известно получение препарата для инъекций за счет растворения лиофилизированного водного раствора 2-[(2-пиридил)метилсульфинил]бензимидазольного соединения, обладающего противоязвенной активностью, например, лансопразола, в смеси с а) кислотой, и б) по крайней мере, одним агентом, выбранным из этанола, пропиленгликоля и полиэтиленгликоля (выкладка японской патентной заявки № 138213, 1990).

Вообще, pH препарата для инъекций предпочтительно составляет 4-8, а pH выше 9 может привести к гемолизу и местному раздражению.

В случае 2-[(2-пиридил)метилсульфинил]бензимидазольного соединения или его соли, которые далее будут именоваться как "бензимидазол или его соль", представленного натриевой солью омепразола, она демонстрирует растворимость на уровне, который позволяет получать препарат в воде в щелочном интервале значений pH 9,5 или выше, тогда как при pH ниже 9 ее растворимость в воде очень мала, что существенно затрудняет получение препаратов для инъекций.

Хотя бензимидазол или его соль стабильны в щелочном интервале значений pH, проблема состоит в том, что стабильность уменьшается при снижении значений pH.

Вот почему обычно при получении обычных растворов для инъекций бензимидазола или его соли, такой, как натриевая соль омепразола, к раствору добавляют такую кислоту, как соляная, или первичный кислый фосфат натрия, для поддержания pH в интервале значений от нейтрального до слабо основного, и кроме того, добавляют такой неводный растворитель, как полиэтиленгликоль, этанол или пропиленгликоль для достижения нужного уровня растворимости в этом интервале значений pH.

И все же эти препараты для инъекций создают проблемы местного раздражения и гемолиза, которые вызываются неводным растворителем, который добавляют к раствору для повышения растворимости.

Соответственно, целью настоящего изобретения является создание препарата для инъекций бензимидазола или его соли, в частности, натриевой соли омепразола, который вызывал бы меньше таких побочных эффектов, как гемолиз, и меньше местных раздражений, что позволяло бы более просто получать препараты для инъекций.

В результате интенсивных исследований, проведенных авторами, с целью достижения вышеуказанной цели, было обнаружено, что продукт, полученный за счет лиофилизации щелочного водного раствора бензимидазола или его соли и последующего растворителя его в водном растворителе без добавления неводного растворителя, практически не обладает гемолитическими свойствами и не вызывает местного раздражения, несмотря на столь высокие значения pH, как значения в интервале от 9,5 до 11,5.

Соответственно, настоящее изобретение состоит в создании:

1) препарата для инъекций, содержащего 2-[(2-пиридил)метилсульфинил]бензимидазольное соединение или его соль, обладающих противоязвенной активностью, и водный растворитель без добавления неводного растворителя, имеющего pH не менее 9,5 и не выше 11,5;

2) набора для инъекций, содержащего компоненты (а) и (б), где (а) и (б) подбирают таким образом, чтобы pH при растворении (а) в (б) был не менее 9,5 и не более 11,5;

где а) лиофилизированный продукт щелочного водного раствора 2-[(2-пиридил)метилсульфинил]бензимидазольного соединения или его соли, обладающих противоязвенной активностью,

б) водный растворитель без добавления неводного растворителя.

2-[(2-Пиридил)метилсульфинил]бензимидазольные соединения, обладающие противоязвенной активностью, которые составляют часть настоящего изобретения, включают, например, соединения, описанные в выкладках японских патентных заявок № 62275/1977, № 1417/1979, № 135881/1983, № 181277/1984, № 50978/1986 и омепразол (химическое название 2-[2-(3,5-диметил-4-метокси)-пиридил-метилсульфинил]-(5-метокси)бензимидазол

и лансопризол (химическое название: 2-[(3-метил-4-(2,2,2-трифторэтоксипиридилметилсульфинил)-бензимидазол).

В качестве солей указанных бензимидазолов можно указать, например, такие соли щелочных металлов, как натриевые или калиевые соли, или соли таких щелочноземельных металлов, как соли кальция или магния.

С учетом растворимости в способе настоящего изобретения предпочтительно использовать соли бензимидазольных соединений.

Препараты для инъекций настоящего изобретения имеют pH не менее 9,5 и не более 11,5, предпочтительно, не менее 10 и не более 11. Если pH ниже 9,5, бензимидазол и его соль плохо растворяются в водном растворителе и малостабильны, тогда как при значениях pH, выше 11,5, приходится учитывать гемолитические свойства и возможные местные раздражения.

В соответствии с настоящим изобретением препараты для инъекций бензимидазола или его соли можно получить, растворяя бензимидазол или его соль в воде для инъекций и т.д., вместе с сильной щелочью, например, гидроксидом натрия, гидроксидом калия, карбонатом натрия или L-аргинином, до получения щелочного водного раствора с pH не менее 10,5 и не более 12,5, предпочтительно, не менее 11 и не более 12. Такой водный щелочной раствор может содержать маннитол, глицин, сорбитол, инозитол и т.д., с целью лучшего образования лиофилизированного продукта.

Соединение бензимидазола содержится в указанном водном щелочном растворе в количестве 1–50 мг/мл, предпочтительно, 5–40 мг/мл в расчете на свободное основание.

Затем водный щелочной раствор фильтруют для стерилизации и помещают в ампулы по 0,5–10 мл. Воздух вытесняют газообразным азотом, и раствор лиофилизируют известными специалистам способами. Лиофилизированный продукт, полученный в результате, представляет:

а) лиофилизированный продукт щелочного водного раствора 2-[(2-пиридил)-метилсульфинил]бензимидазольного соединения или его соли, обладающих противоязвенной активностью, который входит в набор для инъекций согласно настоящего изобретения.

При использовании препарат для инъекций настоящего изобретения можно получить, растворяя полученный ранее лиофилизированный продукт в водном растворе

без добавки неводного растворителя, таком, как физиологический раствор, водный раствор 5% глюкозы или в дистиллированной воде для инъекций. Указанный водный раствор соответствует (b) водному растворителю без добавок неводного растворителя, который должен содержаться в наборе для инъекций настоящего изобретения.

Препарат для инъекций настоящего изобретения можно использовать, например, в форме капельных вливаний, внутривенных инъекций, внутримышечных инъекций, подкожных инъекций.

Концентрация бензимидазола в препаратах для инъекций настоящего изобретения может меняться в зависимости от способа введения и обычно составляет величину в интервале 0,05–10 мг/мл, предпочтительно, 0,1–5 мг/мл в расчете на свободное основание.

Бензимидазол в препаратах для инъекций настоящего изобретения вводят взрослым в количестве 10–100 мг в день в расчете на свободное основание, в единичной дозе и в разделенной на три раза дозе в зависимости, например, от симптомов заболевания у пациента.

Экспериментальный пример 1.

Тестовый препарат

1. Препарат, полученный в примере 1, будет указан далее.

Тестовый способ

1. Тест на гемолиз

Гемолиз оценивают способом Akaishi, используя целую кровь кролика. Полученные результаты приведены в табл. 1.

2. Тест на локальное раздражение

Локальное раздражение оценивают, сравнивая некротические участки мышечной ткани на участке инъекции у трех кроликов спустя 2 дня после введения 1 мл тестового препарата (при внутримышечной инъекции) с соответствующими участками у кроликов, которым вводят 1 мл физиологического раствора или 1 мл 1,7% раствора уксусной кислоты, соответственно (внутримышечно). Полученные результаты представлены в табл. 2.

Желательно препарат настоящего изобретения вводить в виде инъекций, так как он совершенно не вызывает гемолиза, несмотря на высокие значения pH и вызывает лишь незначительное местное раздражение.

Пример 1. 1N гидроксид натрия (2,3 мл) добавляют к 21,3 г натриевой соли омепразола (20 г в виде омепразола), к этому добавляют воду для инъекций для

установления pH 11,5, в полном количестве 1 кг.

После фильтрования для стерилизации этот водный щелочной раствор расфасовывают в 10 мл ампулы по 2 г. Наполовину закрывают резиновыми пробками, и воздух замещают азотом. В результате лиофилизации обычным способом и последующего растворения лиофилизированного продукта получают по 10 мл физиологического раствора для инъекций, содержащего 4 мг/мл (в расчете на свободное основание омепразола).

Препаратам для инъекций настоящего изобретения нет необходимости предва-

5 рительно снижать pH, чтобы избежать гемолиза, и нет необходимости добавлять неводный растворитель, такой, как полиэтиленгликоль, к водному растворителю для растворения с тем, чтобы избежать сопутствующего ухудшения растворимости препарата. В результате оказывается возможным избежать раздражений и гемолиза, которые обычно вызываются неводными растворителями. Соответственно, препараты для инъекций настоящего изобретения могут обеспечить растворимость, достаточную для приготовления лекарственного препарата, и безопасность 15 для человеческого организма.

Таблица 1

Тестовый препарат	pH	Гемолиз
Пример 1	10,5	Не наблюдается

Таблица 2

Тестовый препарат	pH	Некротический участок
пример 1	10,5	63
1,7 %-ный раствор уксусной кислоты (позитивный раствор для сравнения)	-	398
физиологический раствор (негативный раствор для сравнения)	-	31

П р и м е ч а н и е. Данные получены как среднее для 3 кроликов.

Упорядник

Техред М. Калемеш

Коректор М. Самборська

Замовлення 517

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101