



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80961 (13) C2  
(51) МПК (2006)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 9/19

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 47/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ВИСУШЕНОГО ВИМОРОЖУВАННЯМ ПРЕПАРАТУ ПАНТОПРАЗОЛУ, ЛІОФІЛІЗОВАНИЙ ПРЕПАРАТ ПАНТОПРАЗОЛУ, РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЕКЦІЙ НА ОСНОВІ ПАНТОПРАЗОЛУ ТА НАБІР ДЛЯ ІН'ЕКЦІЙ

1

(21) 20040705223  
(22) 17.11.2001  
(24) 26.11.2007  
(86) РСТ/ЕР01/13296, 17.11.2001  
(31) 00125569.4  
(32) 22.11.2000  
(33) ЕР  
(72) ДІТРИХ РАНГО, DE/DE, ЛІНДЕР РУДОЛЬФ, AT/DE  
(73) АЛТАНА ФАРМА АГ  
(56) CN A 1235018 17.11.99  
Section 3 - Summary of Product Characteristics  
"Protium i.v., pantoprazole sodium lyophile" BASF-FARMA UK, January 2000, XP 002163617  
DE A4324014 19.05.95  
(57) 1. Спосіб одержання висушеного виморожуванням препарату, який включає 5-диформетокси-2-[(3,4-диметокси-2-піридиніл)метилсульфініл]-1Н-бензімідазол (пантопразол), його сіль, сольват пантопразолу або його сіль, шляхом сушіння виморожуванням водного розчину, що складається з пантопразолу, його солі, сольвату пантопразолу або його солі, етилендіамінтетраоцтової кислоти і/або її прийнятної солі і гідроксиду натрію і/або карбонату натрію.  
2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що етилендіамінтетраоцтову кислоту і/або її прийнятну сіль розчиняють у воді, доводять значення рН розчину до 8 або більше 8 шляхом додавання гідроксиду натрію і/або карбонату натрію і додають пантопразол, його сіль, сольват пантопразолу або його сіль, одержуючи в результаті розчин.  
3. Спосіб за п. 1, де масовий вміст етилендіамінтетраоцтової кислоти і/або її прийнятної солі в перерахунку на масу пантопразолу становить від 0,05 до 25 %, від 0,25 до 12,5 % або від 1 до 5 %.  
4. Спосіб за п. 1, де сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти вибирають із групи, яка включає динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти,

2

кальційдинатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, тринатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти і тетранатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти та їх суміші.  
5. Спосіб за п. 4, де сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти являє собою динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти.  
6. Спосіб за п. 1, де пантопразол присутній у вигляді його солі з основою.  
7. Спосіб за п. 1, де пантопразол присутній у вигляді солі, що вибрана з групи, яка включає натрієву, калієву, магнієву і кальцієву.  
8. Спосіб за п. 1, де пантопразол являє собою полугідрат натрійпантопразолу.  
9. Спосіб за п. 1, де пантопразол присутній як дигідрат магнійпантопразолу.  
10. Спосіб за п. 1, де пантопразол присутній у вигляді суміші енантіомерів.  
11. Спосіб за п. 1, де пантопразол присутній у вигляді чистої енантіомерної форми.  
12. Спосіб за п. 1, де чиста енантіомерна форма пантопразолу являє собою (S)-пантопразол.  
13. Спосіб за п. 1, де значення рН водного розчину становить від 10 до 13.  
14. Спосіб за п. 1, де перед зазначеним сушінням виморожуванням водну суміш стерилізують та поміщають у флакон.  
15. Ліофілізований препарат пантопразолу, одержаний відповідно до способу за будь-яким з пп. 1-14.  
16. Ін'єктований розчин пантопразолу, призначений для введення у вигляді болюсу, який одержують відновленням препарату пантопразолу за п. 15 у прийнятному розчиннику.  
17. Ін'єктований розчин пантопразолу за п. 16, де розчинник являє собою фізіологічний розчин.  
18. Ін'єктований розчин пантопразолу за п. 16, де розчинник являє собою водний 5 %-ний розчин глюкози.  
19. Ін'єктований розчин пантопразолу за п. 16, який містить менше 130 невидимих неозброєним

(13) C2

(11) 80961

(19) UA

оком частинок/флакон, розмір яких дорівнює або перевищує 10 мкм, причому кількість частинок визначають відповідно до статті 24 USP (<788> Particle Matter in Injections) за допомогою тесту з визначення кількості затемнювальних частинок.

20. Ін'єктований розчин пантопразолу за п. 19, який містить менше 120 невидимих неозброєним оком частинок/флакон, розмір яких дорівнює або

перевищує 10 мкм, причому кількість частинок визначають відповідно до статті 24 USP (<788> Particle Matter in Injections) за допомогою тесту з визначення кількості затемнювальних частинок.

21. Набір для ін'єкцій, який містить ліофілізований препарат пантопразолу за п. 15 і розчинник, придатний для введення у вигляді болюсу.

Даний винахід стосується галузі фармацевтичної технології й у ньому описані отримані сушінням виморожуванням препарати на основі 5-дифторметокси-2-[(3,4-диметокси-2-піридиніл)метилсульфініл]-1Н-бензimidазолу і розчин для ін'єкцій на основі 5-дифторметокси-2-[(3,4-диметокси-2-піридиніл)метилсульфініл]-1Н-бензimidазолу. Винахід стосується також способу одержання шляхом сушіння виморожуванням 5-дифторметокси-2-[(3,4-диметокси-2-піридиніл)метилсульфініл]-1Н-бензimidазолу і розчину для ін'єкцій на основі 5-дифторметокси-2-[(3,4-диметокси-2-піридиніл)метилсульфініл]-1 Н-бензimidазолу.

У [WO 94/02141] описаний розчин для ін'єкцій, який містить 2-[(2-піридиніл)метилсульфініл]бензimidазол у водному розчиннику, до якого доданий неводний розчинник, при цьому значення рН розчину для ін'єкцій становить не менше 9,5 і не більше 11,5. Вказано, що цей розчин для ін'єкцій не викликає гемоліз і має лише незначну місцеву подразливу дію.

У [DE 4324014] описано одержання ліофілізату полуторного гідрату натрійпантопразолу в присутності сахарози як допоміжної речовини при температурі від -25 до -30°C. Встановлено, що ліофілізат має поліпшену стабільність при зберіганні і його можна зберігати при кімнатній температурі принаймні протягом 18 місяців і його легко відновлювати перед застосуванням з одержанням рідкої форми, яка містить потрібні дози.

У [CN 1235018] описаний отриманий сушінням виморожуванням порошкоподібний натрійпантопразол, що не містить кристалічної води, має значення рН 9-12,5, який містить натрійпантопразол, носій висушеного сушінням виморожуванням порошку, агент, який утворює комплекс з іоном металу, і регулятор рН.

У [WO 99/18959] описані водні фармацевтичні композиції для внутрішньовенної ін'єкції, яку мають хімічну і фізичну стабільність, які містять протиприжогову діючу речовину і гліцин як стабілізатор уносії.

Відновлення ліофілізованих фармацевтичних діючих речовин за допомогою розчинів-носіїв з метою введення може приводити до утворення в розчині видимих і/або невидимих простим оком частинок. У ін'єктованих розчинах, включаючи розчини, що містить стерильні тверді компоненти, які призначені для парентерального введення, повинні практично бути відсутні частинки, видимі

простим оком, а з метою безпеки пацієнтів бажано також, щоб такі розчини мали лише невелику кількість невидимих простим оком частинок. У статті 24 USP (фармакопея США) описані фізичні тести, які здійснюють з метою визначення кількості невидимих простим оком сторонніх частинок, які мають розміри, що знаходяться в конкретному діапазоні, а також визначені конкретні значення граничних розмірів частинок у розчинах, які застосовуються для введення великих об'ємів шляхом однократної інфузії і для ін'єкцій невеликих доз, до яких застосовні тести, (USP 24, <788> *Paniculate Matter in Injections*).

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що за допомогою сушіння виморожуванням водного розчину, який містить пантопразол, етилендіамінтетраоцтову кислоту і/або її прийнятну сіль і гідроксид натрію і/або карбонат натрію, можна одержувати ліофілізат, у якому після відновлення розчинником значно знижена кількість невидимих простим оком частинок у порівнянні з відомим із прототипів ліофілізатом. Ліофілізат за винаходом має дуже хорошу стабільність і його легко відновлювати за допомогою прийнятних розчинників. Зокрема, розчин для ін'єкцій на основі пантопразолу за винаходом містить менше 130, переважно менше 120 невидимих простим оком частинок/на флакон, тобто частинок, розмір яких дорівнює або перевищує 10 мкм, при визначенні кількості частинок згідно із статтею 24 USP (<788> *Particle Matter in Injections*) за допомогою тесту з визначення кількості частинок, які затемнюють світло.

5-Дифторметокси-2-[(3,4-диметокси-2-піридиніл)метилсульфініл]-1Н-бензimidазол (INN (міжнародна непатентована назва): пантопразол, у контексті даного опису також позначений як пантопразол) описаний у [EP-A-0166287]. Пантопразол являє собою хіральну сполуку. У контексті даного опису поняття «пантопразол» включає також чисті енантіомери пантопразолу і їх суміші в будь-якому сумішевому співвідношенні. Як приклад можна відзначити (S)-пантопразол [(-)-пантопразол]. Пантопразол присутній у вільній формі або переважно у формі солі приєднання основи. Як приклади солей приєднання основи можна згадати натрієву, калієву, магнієву і кальцієву солі. Пантопразол і/або його сіль, коли їх виділяють у кристалічній формі, можуть містити різні кількості розчинника. У контексті даного опису поняття «пантопразол» включає також усі сольвати і, зокрема, гідрати 5-дифторметокси-2-

[(3,4-диметокси-2-піридиніл)метилсульфініл]- 1Н-бензимидазолу і його солей. Такий гідрат солі пантопразолу з основою описаний, наприклад, у [WO 91/19710]. Як правило, під «пантопразолом» розуміють полуторний гідрат натрійпантопразолу (= натрійпантопразол  $\times$  1,5  $\text{H}_2\text{O}$ ) і дигідрат магнійпантопразолу.

Відповідно до винаходу розчин пантопразолу, який застосовується для сушіння виморожуванням, можна одержувати шляхом додавання етилендіамінтетраоцтової кислоти і/або її прийнятної солі і гідроксиду натрію і/або карбонату натрію до водного розчинника. Прийнятними солями етилендіамінтетраоцтової кислоти, які слід згадати як приклад у контексті даного опису, є динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, кальцій-динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, тринатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти і тетранатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти. Застосовуваний масовий вміст етилендіамінтетраоцтової кислоти і/або її прийнятної солі в перерахунку на вміст пантопразолу становить від 0,05 до 25% , переважно від 0,25 до 12,5% або особливо переважно від 1 до 5%. Водний розчинник переважно являє собою воду для ін'єкцій. Потім пантопразол додають до розчину і розчиняють при перемішуванні. Переважним є розчин, у якому масове співвідношення (мас/мас.) пантопразолу становить 0,5-10%, особливо переважно 1 - 6%. Згідно із ще одним переважним варіантом здійснення винаходу значення рН розчину, який застосовується для процесу сушіння виморожуванням, дорівнює 8 або перевищує 8, особливо переважне значення рН становить 10 - 13. Потім цей розчин фільтрують для стерилізації і заповнюють ним флакони. Потім розчин піддають сушінню виморожуванням за допомогою добре відомого методу.

Розчин пантопразолу для ін'єкцій за винаходом можна одержувати розчиненням отриманого в такий спосіб ліофілізованого продукту в прийнятному розчиннику, наприклад, фізіологічному розчині, водному 5%-ному розчині глюкози або в дистильованій воді для ін'єкцій. Переважно розчин пантопразолу для ін'єкцій за винаходом використовують у формі розчину для внутрішньовенної ін'єкції.

Ліофілізований продукт і розчин пантопразолу для ін'єкцій за винаходом переважно містять дозу пантопразолу, яку звичайно застосовують для лікування відповідного захворювання. Ліофілізований продукт і розчин пантопразолу для ін'єкцій за винаходом можна застосовувати для лікування і запобігання всіх захворювань, який можна лікувати або запобігати за допомогою піридин-2-ілметилсульфініл-1Н-бензимидазолів.

Зокрема, ліофілізований продукт і розчин пантопразолу для ін'єкцій за винаходом можна застосовувати для лікування захворювань шлунка. Ліофілізований продукт, зокрема, містить від 5 до 150мг, переважно від 5 до 60мг пантопразолу. Як приклади можна відзначити ліофілізовані продукти або розчини пантопразолу для ін'єкцій, які містять

10, 20, 40, 50 або 96мг пантопразолу. Введення добової дози (наприклад, 40мг діючої речовини) можна здійснювати, наприклад, у вигляді однократної дози або з використанням декількох доз форм введення за винаходом (наприклад, два рази з використанням 20мг діючої речовини). Концентрація пантопразолу в розчині для ін'єкцій за винаходом може змінюватися залежно від шляху введення і, як правило, становить 0,05-10мг/мл, переважно 0,1-5мг/мл у перерахунку на сполуку у формі вільної основи. Наприклад, для введення у вигляді болюсу 20-120мг ліофілізованого продукту за винаходом можна відновлювати за допомогою 10 мл фізіологічного розчину.

Нижче як приклад описано одержання ліофілізованого продукту і розчин пантопразолу для ін'єкцій. Нижче винахід більш докладний пояснено на прикладах, які не обмежують його обсяг.

#### Приклади

Одержання ліофілізованого препарату пантопразолу

#### Приклад 1

В атмосфері азоту додають 0,276г динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти і 6,7г гідроксиду натрію (1н. водний розчин) до 480г води для ін'єкцій при температурі від 4 до 8°C. Потім при перемішуванні додають 12,47г полуторного гідрату натрійпантопразолу, одержуючи прозорий розчин. Масу розчину доводять до 500г, додаючи воду для ін'єкцій. Значення рН розчину становить 11,76. Розчин фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і заповнюють ним скляні флакони (по 1,81г на флакон). Заповнені флакони залишають напівзакритими і поміщають у сушарку з виморожуванням (тип GT4 Edwards/Kniese або GT8 Amsco) для ліофілізації. Флакони охолоджують до -45 °C, потім температуру підвищують до рівня від -20 до -5°C під вакуумом (від 0,1 до 0,5мбар) для сушіння. Після завершення основного сушіння температуру підвищують до 30°C, тиск знижують до 0,01 мбар і сушіння продовжують протягом ще 3 год. Одержують білуватий ліофілізований продукт, який легко можна відновлювати за допомогою фізіологічного розчину з утворенням прозорого розчину.

#### Порівняльні приклади

#### Приклад 2

В атмосфері азоту 12,47г полуторного гідрату натрійпантопразолу додають при перемішуванні до 480г води для ін'єкцій при температурі від 4 до 8°C, одержуючи прозорий розчин. Масу розчину доводять до 500г, додаючи воду для ін'єкцій. Значення рН розчину становить 10,85. Розчин фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і заповнюють ним скляні флакони (по 1,81г на флакон). Заповнені флакони залишають напівзакритими і поміщають у сушарку з виморожуванням (тип GT4 Edwards/Kniese або GT8 Amsco) для ліофілізації. Флакони охолоджують до -45 °C, потім для сушіння під вакуумом (від 0,1 до 0,5мбар) температуру підвищують до рівня від -20 до -5°C. Після

завершення основного сушіння температуру підвищують до 30°C, розрідження доводять до тиску 0,01мбар і сушіння продовжують протягом ще 3 год. Одержують ліофілізований продукт білуватого кольору.

#### Приклад 3

В атмосфері азоту при температурі від 4 до 8°C до 480 води для ін'єкцій додають 2,45г гідроксиду натрію (1н. водний розчин). Потім при перемішуванні додають 12,47г полуторного гідрату натрійпантопразолу, одержуючи прозорий розчин. Масу розчину доводять до 500г, додаючи воду для ін'єкцій. Значення рН розчину становить 12,02. Розчин фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2 мкм і заповнюють ним скляні флакони (по 1,81г на флакон). Заповнені флакони залишають напівзакритими і поміщають у сушарку з виморожуванням (тип GT4 Edwards/Kniese або GT8 Amsco) для ліофілізації. Флакони охолоджують до -45°C, потім температуру підвищують до рівня від -20 до -5°C для сушіння під вакуумом (від 0,1 до 0,5мбар). Після завершення основного сушіння температуру підвищують до 30°C, розрідження доводять до 0,01 мбар і сушіння продовжують протягом ще 3год. Одержують ліофілізований продукт білуватого кольору.

#### Приклад 4

В атмосфері азоту при температурі від 4 до 8°C до 480г води для ін'єкцій додають 0,05г динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти. Потім при перемішуванні додають 12,47г полуторного гідрату натрійпантопразолу, одержуючи прозорий розчин. Вагу розчину доводять до 500г, додаючи воду для ін'єкцій. Значення рН розчину становить 10,2. Розчин фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і заповнюють ним скляні флакони (по 1,81г на флакон). Заповнені флакони залишають напівзакритими і поміщають у сушарку з виморожуванням (тип GT4 Edwards/Kniese або GT8 Amsco) для ліофілізації. Флакони охолоджують до -45°C, потім температуру підвищують до рівня від -20 до -5°C під вакуумом (від 0,1 до 0,5мбар) для сушіння. Після завершення основного сушіння температуру підвищують до 30°C, розрідження доводять до 0,01мбар і сушіння продовжують протягом ще 3 год. Одержують ліофілізований продукт білуватого кольору.

Тест з визначення кількості частинок при затемненні

Кількість частинок/на флакон у розчинах, відновлених з ліофілізованих продуктів, отриманих відповідно до методів, описаних у прикладах 1-4, визначають відповідно до статті 24 USP (<788> Particulate Matter in Injections) за допомогою тесту з визначення кількості затемнювальних частинок.

Дані про кількість сторонніх частинок/флакон, які мали розмір, що дорівнює або перевищує 10 мкм, узагальнені в таблиці 1. З таблиці 1 видно, що кількість невидимих простим оком частинок на флакон (розмір яким дорівнює або перевищує 10 мкм) у розчинах, відновлених із продуктів, які отримані за допомогою способу за винаходом

(приклад 1), менше, ніж у продуктах, отриманих за допомогою методів, відмінних від способу за винаходом (приклади 2-4).

Приклад 1 (Продукт, отриманий сушінням виморожуванням полуторного гідрату натрієвої солі пантопразолу, гідроксиду натрію і динатрієвої солі етилендіамін тетраоцтової кислоти) кількість частинок/флакон, які мають розмір ≥10 мкм	Приклад 2 (Продукт, отриманий сушінням виморожуванням полуторного гідрату натрієвої солі пантопразолу)  кількість частинок/флакон, які мають розмір ≥ 10 мкм	Приклад 3 (Продукт, отриманий сушінням виморожуванням полуторного гідрату натрієвої солі пантопразолу і гідроксиду натрію)  кількість частинок/флакон, які мають розмір ≥ 10 мкм
109	458	144