



УКРАЇНА

(19) UA (11) 11075 (13) C1

(51) A 61 K 9/14

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІОФІЛІЗАТА

1

(20) 95320294, 16.04.93

(21) 4203570/SU

(22) 29.10.87

(24) 25.12.96

(31) P3637089.4

(32) 31.10.86

(33) DE

(46) 25.12.96. Бюл. № 4

(56) Заявка FR № 2170893, кл. A 61 L 13/00, 1973.

(72) Дітер Зауербір (DE), Уве Петер Дамманн (DE), Отто Ісаак (DE)

2

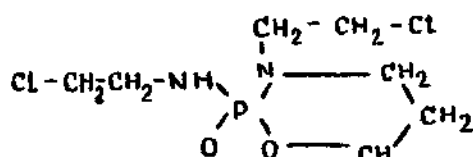
(73) Аста Медіка АГ (DE)

(57) Способ получения лиофилизата путем замораживания биологически активного и вспомогательных веществ с последующей сушкой, отличающийся тем, что водный или водно-этанольный раствор ифосфамида, содержащего 1-13 мас. % ифосфамида, смешивают с 0,1-17 вес. частями гексиды в пересчете на одну весовую часть ифосфамида и замораживают при температуре от -70°C до 0°C.

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается способа получения лиофилизата ифосфамида.

Целью изобретения является повышение качества целевого продукта.

Химическое название активного вещества ифосфамида-3-(2-хлоротил)-2-(хлорэтиламино)-тетрагидро-2Н-1,3,2-оксазафосфорин-2-оксид.



Ифосфамид, как и циклофосфамид относится к химической группе оксазафосфоринов и терапевтически применяется для лечения онкологических заболеваний.

Ифосфамид представляет собой белый кристаллический порошок с температурой

плавления 48°C-51°C и с сильными гигроскопическими свойствами. Уже ниже температуры плавления ифосфамид начинает спекаться, поэтому хранить его необходимо по возможности при низких температурах (при комнатной температуре и ниже). Кроме того, по возможности необходимо избегать контакта с влажностью воздуха.

Ифосфамид растворяется в воде приблизительно до 10 массовых процентов, однако в водном растворе он лишь ограниченно стоек не более 3-4 часов при температуре 20-22°C или 36 часов при температуре 4-6°C.

Ифосфамид применяют исключительно парентерально. Бутылки с препаратом для инъекции содержат 200-5000 мг ифосфамида в виде стерильного продукта кристаллизации, который перед аппликацией растворяют в воде для инъекционных целей, так что исключается превышение 4-процентной концентрации. Этот раствор пригоден для внутривенной инъекции. Для быстрого внутривенного введения раствора ифосфамид разбавляют в 500 мл раствора Рингера

(19) UA (11) 11075 (13) C1

или в аналогичных жидкостях, предназначенных для внутривенного введения. Продолжительность вливания составляет приблизительно 30 минут, возможно 1-2 часа. При 24-часовом введении раствор ифосфамида разбавляют, например, в целом в 3 литрах 5 %-ного раствора поваренной соли в декстрозе.

Получение и переработка ифосфамида связано с целым рядом проблем. При получении стерильно кристаллизуемого ифосфамида образуется продукт с переменными физическими свойствами. Из-за различной сыпучести сильно нарушается, в частности, точность дозировки при расфасовке.

Кроме того, переработка ифосфамида затруднена из-за его гигроскопичности и низкой температуры плавления. При длительном хранении стерильный продукт кристаллизации спекается и снижается скорость его растворения. Начало спекания ифосфамида влечет за собой также снижение прозрачности и водородного показателя раствор при одновременном окрашивании в желтый цвет, в этом случае терапевтическое применение раствора становится вообще невозможным.

Поэтому задачей изобретения является получения ифосфамида с улучшенными свойствами, как например, с улучшенной устойчивостью, способностью сохранять свои свойства при хранении, с хорошими дозируемостью и растворимостью, который легче применять и который пригоден, в частности, для приготовления растворов для внутривенного введения.

Неожиданно было найдено, что вышеописанные недостатки и трудности при применении и хранении ифосфамида можно устранить, используя определенный лиофилизат ифосфамида. В частности, неожиданным оказалось, то, что предложенный в изобретении лиофилизат ифосфамида обладает значительно большей термостойкостью, чем ранее применявшийся ифосфамид в сухой расфасовке.

При хранении ифосфамида в сухой расфасовке при температуре 40°C в течение 1 месяца происходит его потемнение, через 2 месяца хранения содержимое бутылки спекается и окрашивается в желтый цвет. При температуре хранения в 55°C ифосфамид в сухой расфасовке плавится уже в течение 4 дней.

Напротив, в получаемом согласно изобретению лиофилизате ифосфамида при вышеуказанных условиях хранения не наблюдается ни изменения цвета, ни изменения консистенции ифосфамида. Скорость растворения лиофилизата ифосфамида в

сравнении с ифосфамидом в сухой расфасовке также значительно выше. В то время как лиофилизат при подаче растворителя растворяется сразу же независимо от продолжительности его хранения, бутылки с сухим ифосфамидом, предназначенным для внутреннего введения, после впрыскивания растворителя необходимо сильно встряхивать в течение 0,5-3 минут. При этом, если растворение сразу же осуществляется не до конца, а это случается при применении продолжительное время хранившихся бутылок с ифосфамидом для внутривенного введения, то в этом случае необходимо даже оставлять раствор на несколько минут. Тем самым применение этого препарата в клинике затрудняется.

В противоположность стерильному продукту кристаллизации лиофилизат ифосфамида и после хранения в течение нескольких лет обнаруживает еще оптимальные свойства растворения. Кроме того, ифосфамид в сухой расфасовке (это значит, чистый продукт кристаллизации ифосфамида) является более чувствительным к влажности воздуха, чем лиофилизат. Так, например, ифосфамид в сухой расфасовке разжижается уже при относительной влажности воздуха ниже 75%, в то время как лиофилизат даже при 100% относительной влажности воздуха хотя и становится влажным, однако его внешняя форма сохраняется.

Кроме того, при расфасовке стерильного продукта кристаллизации опасность партикулярного или микробного загрязнения для фосфамида существует в большей степени, чем для лиофилизата ифосфамида.

И напротив, при получении лиофилизата ифосфамида стерильная фильтрация раствора осуществляется только непосредственно перед расфасовкой в бутылки. Тем самым в сравнении с расфасовкой стерильного продукта кристаллизации обеспечивается значительно большая микробиологическая безопасность. И партикулярных загрязнений, которые при расфасовке сухого препарата иногда дают повод для предъявления претензий, можно избежать, осуществляя фильтрации раствора с большей надежностью.

Однако, лиофилизация ифосфамида приводит не только к улучшению продукта, но она является и более экономичной в получении продукта, чем получение стерильного продукта кристаллизации. Было установлено, что только предложенный в изобретении способ при применении гексита, например, маннита, дает улучшенный лиофилизат ифосфамида. Например, при добавлении поваренной со-

ли, которую применяют при сухой расфасовке других оксазафосфоринов, лиофилизат получить не смогли.

Согласно изобретению, например, водный раствор ифосфамида, содержащий 1-13 весовых процентов ифосфамида, а также 0,1-17 весовых частей гексита, относительно одной весовой части ифосфамида, сушат вымораживанием. Предпочтительно этот водный раствор 5-12 весовых процентов, особенно 8-10 весовых процентов ифосфамида. Вместо чистого водного раствора можно также применять этанола-водные растворы ифосфамида (процент этанола в таком растворе составляет до 45 весовых процентов от общего веса, например, 1-20% этанола). В таких случаях по возможности сначала этанол удаляют в вакууме, прежде чем сублимировать оставшийся лед. Условиями для удаления этанола являются, например, давление 5×10^{-1} миллибар, повышение температуры с -25°C до -5°C в течение 10 часов, затем повышение температуры до $+22^{\circ}\text{C}$. В частности, эти условия зависят также от высоты слоя просушиваемого материала в бутылках, и их соответственно можно изменять.

Количество гексита в этом водном или водно-этаноловом растворе составляет в целом 1-17, предпочтительно 3-12, особенно 5-9 весовых процентов. Если количество гексита относится к одной весовой части ифосфамида, то тогда количество гексита составляет 0,1-17, предпочтительно 0,1-2,5, особенно 0,6-0,8 весовых частей гексита на 1 весовую часть ифосфамида. В качестве гексита применяют: маннит, глюцит (сорбит, например, D-сорбит), дульцит, аллит, альтрит (например, D- и L-альтрит), идит (например, D- и L-идит), их оптически активные формы (D- или L-формы), а также соответствующие рацематы. Применяют, в частности, маннит, например, D-маннит, L-маннит, DL-маннит, сорбит и/или дульцит, из них предпочтительно D-маннит. В качестве гексита можно применять также смеси вышеуказанных гекситов, например, смеси маннита и сорбита и/или дульцита. Так как дульцит менее растворим в воде, чем, например, маннит, то содержание дульцита в водном растворе не должно превышать, например, 3 весовых процента. Например, маннит и сорбит можно смешивать, например, во всех соотношениях.

Наряду с гекситом можно добавлять также и другие, применяемые фармацевтические вспомогательные вещества, например, глицин, лактоза, поливинилпирролидон, глюкоза, фруктоза, альбумин и эквивалентные вещества, образующие скелет. Общее коли-

чество таких веществ в растворе, применяемом для сушки вымораживанием, составляет например, 0-16,9 весовых частей, например, 0,1-7 весовых частей на 1 весовую часть ифосфамида. В готовом лиофилизате общее количество таких вспомогательных веществ может составлять до 16,9 весовых частей на одну весовую часть гексита. В частности, количество таких вспомогательных веществ зависит от имеющегося количества гексита, однако общее количество гексита и таких других вспомогательных веществ в готовом лиофилизате должно составлять не более 17 весовых частей на 1 весовую часть ифосфамида. Если в лиофилизате содержится только 0,1 весовых частей гексита, то он может содержать до 16,9 весовых частей других вспомогательных веществ, а если, например, в лиофилизате содержится 8,5 весовых частей гексита, то количество других вспомогательных веществ может составлять, например, до 8,5 весовых частей на 1 весовую часть ифосфамида.

Для получения раствора, применяемого для сушки вымораживанием, берут приблизительно 70-83%, предпочтительно 80% требуемого количества воды или этого же количества этанольной воды и при перемешивании или при постоянном движении последовательно растворяют соответствующее количество ифосфамида и маннита (это значит, сначала растворяют ифосфамид, а затем маннит). После полного растворения дополняют до конечного объема и измеряют водородный показатель. Водородный показатель этого раствора, например, после разбавления должен находиться в интервале между 4 и 7. Предпочтительно устанавливают 4%-ный раствор ифосфамида.

Полученный таким способом раствор ифосфамида стерилизуют, затем фильтрованием через применяемые для этих целей, непроницаемые для микроорганизмов фильтры, а затем разливают в соответствующие емкости, предназначенные для препаратов внутривенного введения. Время хранения до разлива в емкости, включая время приготовления раствора, не должно превышать 3-4 часов, если при этом речь идет о комнатной температуре ($18-22^{\circ}\text{C}$). Если же последующую сушку вымораживанием нельзя осуществить сразу, то такой раствор в случае необходимости, также и после разлива в емкости можно, например, еще хранить до 36 часов, но при более низких температурах, например, от -5 до $+10^{\circ}\text{C}$, предпочтительно при $+4$ - $+6^{\circ}\text{C}$, прежде чем начнется сушка вымораживанием.

Затем для осуществления предложенного в изобретении способа полученный та-

ким способом водный раствор ифосфамида разливают в емкости, предназначенные для препаратов внутривенного введения, например, в ампулы или другие стеклянные сосуды, и раствор сушат вымораживанием.

Для стерилизации применяют обычные, непроницаемые для микроорганизмов фильтры, например, обычные бактериальные фильтры с размером пор в 0,2 микрона. Применяемые стеклянные сосуды или ампулы стерилизуют предварительно обычным способом.

Применяемый гексит (предпочтительно маннит, особенно D-маннит) должен отвечать требованиям Британской фармакопеи за 1980.

Применяемый гексит по возможности не должен быть пирогенным (пирогенами являются вызывающие повышение температуры тела эндотоксины, образуемые бактериями). Сказанное относится и к применяемому ифосфамиду. Удаление или разрушение пирогенов осуществляется обычным способом (например, раствор действующего вещества перед стерилизацией обрабатывают активированным углем). Также и применяемая вода для инъекций должна быть стерильной и непирогенной, она должна отвечать требованиям фармакопеи ФРГ, 9-е издание за 1986 г. В качестве сосудов для инъекций целесообразно применять сосуды из трубчатого стекла или из промышленного стекла III-го гидролитического класса (например, 10 R, 30 R и 50 H) (см. Фармакопею ФРГ, 9-е издание за 1986 г., с. 161-164 и промышленный стандарт ФРГ № 58 366, часть 1 и часть 5).

Кроме того, сосуды для инъекционных растворов, а также другие вспомогательные вещества, например, резиновые пробки и отбортовываемые колпачки должны отвечать требованиям промышленных стандартов ФРГ № 58 366, часть 2 и часть 3, а также № 58 367, часть 1.

Количество растворов ифосфамида, предусмотренные для лиофилизации, в соответствующих потребностям емкостях (ампулах) или прочих емкостях, предназначенных для препаратов внутривенного введения, на одну емкость могут составлять, например, величины от 1 до 500 мл, предпочтительно от 1 до 250 мл, особенно от 2 до 50 мл. Каждая из емкостей должна иметь такие размеры, чтобы содержащийся в ней лиофилизат позже можно было растворить в достаточно большом количестве жидкости. Поэтому в целом они должны иметь такой объем, который был бы достаточным для приготовления готового к употреблению раствора, который занимает 2-х - 5-х, предпочтительно 2-х-4-х,

особенно 2-х-2,5-х кратный объем относительно 2-х-4-х, особенно 2-х-2,5-х кратный объем относительно объема первоначально находившегося в емкости раствора лиофилизата.

Как уже было сказано выше, предпочтительно каждую ампулу или каждый стеклянный сосуд заполняют разовой дозой ифосфамида, при этом количество ифосфамида на один стеклянный сосуд составляет например, от 100 мг до 10 г, предпочтительно 200 мг - 5 г. Затем раствор в этом стеклянном сосуде или в ампуле сушат вымораживанием обычным способом. Однако большие количества ифосфамида, т.е. значительно больший объем раствора ифосфамида можно также лиофилизировать в соответственно значительно большем сосуде, а затем полученный лиофилизат распределять или расфасовывать на соответственно меньшие дозы. Для осуществления самой лиофилизации ампулы или стеклянные сосуды или прочие сосуды, содержащие раствор ифосфамида в гексите, устанавливают непосредственно на установочную плиту или в подставках для посуды на установочную плиту в камере для сушки вымораживанием. Закрыв камеру, ампулы или сосуды охлаждают до температуры ниже 0°C, например, до температуры в промежутке от -70°C до 0°, предпочтительно от -50°C до -30°C, особенно от -45°C до -35°C. Как только растворы полностью замерзнут, постепенно вакуумируют камеру для сушки вымораживанием и начинают сушку. Здесь сначала удаляется не адсорбированный растворитель, осуществляется это удаление при температурах между -30°C и +40°C, предпочтительно между 0°C и +30°C, особенно между +20°C и +30°C, при этом давление устанавливают в промежутке от 10⁻³ до 6 миллибар, предпочтительно от 10⁻² до 2 миллибар, особенно от 10⁻¹ до 1 миллибара. Что касается вышеуказанных температур или диапазонов температур, то речь идет о температуре установочных плит. При этом управление процессом осуществляют таким образом, что подводимое через установочные плиты тепло полностью расходуется на сублимацию, а температура замерзшего ифосфамида содержащего раствора всегда остается ниже его температуры эвтектики. Необходимую каждый раз температуру установочных плит можно, например, программировать с помощью программных дисков или электронных вычислительных машин. Продолжительность удаления этого не адсорбированного растворителя зависит от размеров отдельных емкостей и составляет, например, 4-10 часов при температуре плиты +25°C и дав-

лении 0,8 миллибар. В этой связи мы ссылаемся, например, на время, приведенное в примере.

Полное удаление не адсорбированной воды осуществляется следующим образом. Не адсорбированная вода существует в виде льда. Путем измерения так называемого повышения давления определяют, есть ли еще такая вода в лиофилизате. Для этого закрывают клапан между сушильной камерой и полостью конденсатора, к которому подсоединен вакуумный насос. В этом случае имеющийся лед быстро бы сублимировал и вызвал бы повышение давления в сушильной камере. При замере повышения давления необходимо знать, что давление в камере через 15 минут при исходной величине, например, 0,8 миллибар может повыситься не более, чем на 1 миллибар. Большее повышение давления означало бы, что основная сушка еще не закончена.

Имеющийся еще остаточный, адсорбированный растворитель удаляют затем дополнительно сушкой. Продолжительность последней составляет, например, 3-12 часов при давлении 10^{-1} - 10^{-4} миллибар, предпочтительно 3-4 часа при давлении 10^{-3} - 10^{-4} миллибар.

Процесс лиофилизации считается законченным, если остаточная влажность (определяется по К.Фишеру) ниже 1%, предпочтительно ниже 0,5%.

В частности, дополнительная сушка осуществляется для удаления адсорбированной воды при температурах от 0°C до 40°C, предпочтительно от 10°C до 35°C, особенно от 20°C до 30°C и давлении от 10^{-3} до 5×10^{-3} миллибар, при этом продолжительность дополнительной сушки составляет, например, 2-36 часов, предпочтительно 6-24, особенно 3-12 часов.

По окончании сушки вымораживанием сосуды закрывают. Предложенный в изобретении способ на всех стадиях осуществляют в стерильных условиях.

Затем, например, после создания в сублимационной камере нормального давления путем подачи сухого стерильного воздуха или азота закрытие бутылок с препаратом для инъекций осуществляют специальными сублимационными резиновыми пробками, которые смазывают силиконовым маслом для устранения истирания и с целью улучшения скольжения.

Изобретение иллюстрируется следующим примером.

Пример.

Для сушки вымораживанием применяют следующий раствор:

Ифосфамид	100 мг
D-маннит	70 мг
Вода для инъекций дист.в.	1 мл.

Плотность этого раствора составляет 1,0563 г/мл при температуре 16°C и 1,0527 г/мл при температуре +20°C. Количество составляемого раствора каждый раз зависит от наличия сублимационного объема и от объема сосудов для заполнения раствором.

Приготовление раствора.

Берут приблизительно 80% от взятого для раствора количества воды, и при постоянном перемешивании поочередно растворяют в воде соответствующее количество ифосфамида и маннита. После полного растворения доливают до конечного объема и измеряют водородный показатель.

Готовый раствор стерилизуют фильтрованием через применяемые для этих целей, непроницаемые для микроорганизмов фильтры (например, сарториус SM 11107 или SM 11307 с размером пор 0,2 микрон, Палл фильтр NR (размер пор 0,2 микрон) и, не допуская частиц и бактериального загрязнения, хранят до розлива. Хранение при комнатной температуре (20-22°C) не должно превышать 3-4 часа, включая время на приготовление раствора. Если сушка вымораживанием не осуществляется немедленно после приготовления раствора, то раствор можно еще хранить приблизительно 36 часов при температуре +4°C - +6°C. Для осуществления стерильного фильтрования с целью защиты стерильных фильтров можно дополнительно применять обычные фильтры для предварительной очистки (например, сарториус SM 13400 или Палл LPA).

Очистка бутылок для инъекционных растворов.

Бутылки для инъекционных растворов промывают в горячей и холодной деминерализованной воде и продувают воздухом. Все промывные воды фильтрованием освобождают от грубодисперсных примесей. Во избежание повторного загрязнения частицами из воздуха бутылки сушат и стерилизуют с помощью горячего воздуха (прерывно при температуре 180°C, 2 часа).

Очистка резиновых пробок, которыми закрывают бутылки для инъекционных растворов, осуществляется с применением деминерализованной воды и, например, средства для очистки, состоящего из неионогенных поверхностно-активных веществ и эфиров ортофосфорной кислоты в водном растворе.

Очищенные пробки промывают деминерализованной водой или профильтрованной деминерализованной водой, освобождая их от волокон и шишек. Затем очищенные та-

ким способом пробки стерилизуют с помощью пара.

Очищенные таким способом и стерилизованные бутылки для инъекционных рас-

творов асептически заполняют теперь раствором ифосфамида и снабжают резиновыми пробками.

Количества заполняющих веществ:

	Количество заполняющего вещества	Применяемые объемы*
Ифосфамид 200 мг	2 мл	5 мл
500 мг	5 мл	12,5 мл
1 г	10 мл	25 мл
2 г	20 мл	50 мл
5 г	50 мл	125 мл

* Для разбавления лиофилизата позднее.

Заполняемые объемы не должны превышать следующих пределов:

Заполняемые объемы	Предельные значения отдельных заполняемых объемов	Средние предельные значения заполняемого объема
2 мл	1,9-2,1 мл	1,95-2,05 мл
5 мл	4,8-5,2 мл	4,9-5,1 мл
10 мл	9,7-10,3 мл	1,85-10,15 мл
20 мл	19,4-20,6 мл	19,7-20,3 мл
50 мл	48,5-51,5 мл	49,25-50,75 мл

3 заполняемыми объемами необходимо осуществлять статистический надзор, при этом не реже чем через каждые 30 минут необходимо измерять заполняемый объем в каждой точке заполнения. Температуру заполненных бутылок как можно быстрее понижают до температуры -40°C .

Условия для осуществления сушки вымораживанием для отдельных размеров бутылок с инъекционным препаратом различны. Можно руководствоваться, например, следующими данными: Продолжительность основной сушки при температуре плит в $+25^{\circ}\text{C}$ и давлении 0,6 миллибар:

Прибл. 6-8 часов для сосудов с 200 мг ифосфамида

Прибл. 10-12 часов для сосудов с 500 мг ифосфамида

Прибл. 10-14 часов для сосудов с 1000 мг ифосфамида

Прибл. 20-28 часов для сосудов с 2000 мг ифосфамида

Прибл. 34 часа для сосудов с 5000 мг ифосфамида.

Продолжительность дополнительной сушки составляет приблизительно 3-4 часа под вакуумом с давлением $5 \cdot 10^{-4}$ миллибар, при температуре плиты $+25^{\circ}\text{C}$.

Остаточная влажность (определенная по К.Фишеру) должна составлять менее 0,5%.

По окончании сушки вымораживанием бутылки с инъекционным препаратом закрывают.

Для фиксации резиновых пробок на последние надевают отбортованные колпачки и края закатывают. Готовые бутылки с инъекционным препаратом проверяют на отсутствие механических дефектов (трещин, неправильное закрытие и т.п.).

11075

Упорядник	Техред М.Моргентал	Коректор М. Самборська
-----------	--------------------	------------------------

Замовлення 4046

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

Підписне

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

