Республика Таджикистан

(19) TJ (11) 1087
(51) МПК A61J 1/06,
A61K 31/4152

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) Описание изобретения

К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

(21) 1901346
(22) 23.08.2019
(31) U201808990
(32) 29.08.2018
(33) UA
(46) Бюл. 160, 2020
(71) СИА Эмтеко Холдинг (LV).
(72) Гуменюк Николай Иванович (UA).
(73) СИА Эмтеко Холдинг (LV).

(54) АМПУЛА, ЗАПОЛНЕННАЯ ЖИДКОЙ ДОЗИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОГО ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА ЭДАРАВОН

(57) Изобретение относится к области химико-фармацевтической промышленности и медицины, а именно к способу получения лекарственного средства на основе эдаравона в ампуле.

Задача изобретения является разработка упаковки для препарата эдаравона в растворе, позволяющей сохранять его стабильность, удобство при использовании и производстве.

Поставленная задача решается за счет создания ампулы, содержащей жидкую дозированную форму лекарственного средства для парентерального использования с активным действующим веществом эдаравоном, и вспомогательными веществами: кислотным компонентом, щелочным компонентом, антиоксидантом, осмолярным агентом и/или стабилизатором, причем ампула изготовлена из боросиликатного или натрийсиликатного стекла, имеет объем от 0,5 до 50 мл, обработана газом путем продувания под давлением от 0,5 до 1,5 кг/см^2 и запаяна при температуре от 800 до 1250 °С.

Ампулу обрабатывают путем задувания газом, выбранным из группы: азот, аргон, углекислый газ или стерильным воздухом.

Изобретение относится к области химико-фармацевтической промышленности и медицины, а именно к способу получения лекарственного средства на основе эдаравона в ампуле.

Известно, что эдаравон (1-Фенил-3-метил-5-пиразолон (фенилметилпиразолон)) является производным пиразолона с формулой C10H10N2O и его используют в качестве лекарственного средства при боковом амиотрофическом склерозе. Эдаравон имеет способность поглощать свободные радикалы и этим обусловлено его использование как акцептора свободных радикалов при инфаркте головного мозга.

Эдаравон используют внутривенно инфузионно или капельным путем.

Однако существует существенная проблема при использовании эдаравона во флаконах – его нестабильность в растворе, в частности адгезия молекул указанного вещества на поверхности крышки флакона.

Кроме этого, при использовании упаковки с недостаточной герметичностью концентрация эдаравона в растворе увеличивается вследствие испарения жидкости.

Указанную проблему пытаются решить путем использования пластикового контейнера, как описано в патенте JP2016022092, 08.02.2016. Такая упаковка, как правило, имеет сложную структуру. Пластиковый контейнер образован внешним полипропиленовым слоем, промежуточным полипропиленовым слоем и внутренним слоем из циклического полиолефина.

Для упаковки эдаравона также использую бутылку, пакет или шприц, предварительно заполненные раствором эдаравона. Указанные упаковки, по крайней мере частично, производят из пластика, например из цикличной полеолефиновой смолы (патент JP2009084203, 23.04.2009).

Однако, при использовании пластика появляется проблема герметичности, а именно в раствор эдаравона попадает кислород из воздуха. Вследствие высокого сродства при соединении эдаравона с кислородом свойства препарата изменяются. С целью преодоления данной проблемы для стабилизации раствора эдаравона используют антиоксиданты и двойную упаковку, как описано в патенте JP2011136973, 14.07.2011, что усложняет процесс получения готового стабильного препарата. Так, контейнер изготовляют из полипропилена, полиэтилена или другого эластичного пластика, имеющего резиновую пробку из эластомера, покрытую покрытием на основе фтора. Контейнер запаковывают в другой контейнер, имеющий пониженную проницаемость для кислорода и изготовленный из пленки на основе оксида алюминия, или оксида кремния или другого подобного материала.

Таким образом, из уровня техники известно лекарственное средство на основе эдаравона или его производных фармацевтически приемлемых солей в жидкой форме, готовое к использованию, в пластиковой упаковке, которая не является достаточно герметичной и как результат – пропускает кислород из окружающей среды, что негативно сказывается на качестве препарата.

Многослойный пластиковый контейнер выполняет функцию обеспечения стабильности препарата при хранении и транспортировке только до момента его открытия. После вскрытия контейнера препарат необходимо срочно использовать, так как герметичность нарушается и происходит деградация эдаравона. Вследствие чего в препарате повышается допустимый уровень содержания примесей, которые могут вызвать нежелательные побочные эффекты при использовании у пациентов. Кроме того, такая форма упаковки является сложной и для производства самого препарата (пластик должен выдержать двойную высоко термическую обработку с препаратом), и для производства упаковки непосредственно (двойной контейнер изготавливают из тройного слоя пластика).

Таким образом, существует проблема выпуска препарата эдаравона в растворе в специальной упаковке, которая бы позволяла сохранять его стабильность, удобство при использовании и производстве.

Решить указанные проблемы пытаются за счет упаковки эдаравона, например, в стеклянные ампулы, чтобы обеспечить герметичную сохранность раствора с неизменной концентрацией (CN103083232, CN101933899, WO02092082, CN101934037 и др.). При упаковке медикаментозных средств, в составе которых присутствует эдаравон в растворе, в композиции используют вспомогательные компоненты, например L-цистеин, пропиленгликоль, метабисульфит, альфа-тиоглицерин (JP2010047482, CN101933899, JP2008280253, JP2009249295) и другие с целью избежать образования побочных продуктов или увеличить срок годности средства, или улучшить растворимость. Также, способы упаковки отличаются средствами для размешивания или растворения перед закрытием в ампулы, например, при помощи ультразвука (CN101966182) или диспергирующего агента (JP2016128455).

Таким образом, известные из уровня техники ампулированные препараты с эдаравоном характеризуются отличиями в: 1) ампулируемых композициях, 2) этапах проведения процесса приготовления композиции перед ампулированием, 3) способах гомогенизации смесей и времени или температурных режимах проведения этапов в способах. В качестве вспомогательных веществ в композициях используют пропиленгликоль, метабисульфит натрия, этанол, моногидрат гидрохлорида L-цистеин, эдетовую кислоту, натрий, динатрий-эдетат, маннит и другие вещества, пригодные в использовании для растворения, разведения, консервации и для других целей.

Материал для ампул – стекло является твердым раствором, полученным в результате

охлаждения расплавленной смеси силикатов, оксидов металлов и некоторых солей. Кварцевое стекло (95-98% кремния диоксида) имеет большую термическую и химическую стойкость.

Однако, такое стекло невозможно использовать для ампул – его температура плавления 1550-1800°С.

Эту проблему решили введением в состав стекла оксидов металлов, что позволяет снизить температуру плавления и изготовить ампулу. Однако это снижает химическую стойкость стекла, поэтому в состав стекла вводят разные компоненты.

Как было сказано выше, эдаравон является химически нестабильным веществом, поэтому, кроме добавления в состав раствора стабилизирующих компонентов, необходимо обеспечить максимально химическую стабильность стекла ампул, увеличить упорность стекла к разрушающему действию агрессивных сред. Например, стекло, являющееся сложным по своему составу, при длительном контакте с водой или водным раствором может поддаваться процессу выщелачивания или растворения верхнего слоя стекла и таким образом изменять pH раствора в ампуле, или окисления веществ, являющихся чувствительными к действию кислорода в нейтральной или слабощелочной среде.

Чтобы решить проблему изменения pH, для ее регулировки используют раствор соляной кислоты, ацетат натрия, гидроксид натрия, раствор гидроксида натрия и водный раствор фосфорной кислоты или разводят буферными растворами, или используют другие, подходящие для таких целей реактивы.

Таким образом, несмотря на разнообразие ампулированных форм упаковки эдаравона, существует проблема, связанная с использованием материалов для ампул. То есть, стекло должно быть термически стойким, поскольку ампулы требуют температурной обработки в несколько этапов: перед их заполнением препаратом и после заполнения, во время стерилизации вместе с препаратом и закрывания ампул путем запаивания.

Кроме того, материал для ампул должен быть химически стойким, то есть выдерживать разрушительное действие агрессивных сред, а также температур.

Свойства материала должны позволять изготовление из него ампул.

Соответственно задание заявленного технического решения – получить ампулу, заполненную готовым к использованию стабильным раствором лекарственного средства в жидкой форме на основе эдаравона или его фармацевтически приемлемых солей, причем раствор не должен изменять свою структуру в упаковке, сохранять стабильную концентрацию и pH.

Поставленную задачу решают за счет создания ампулы, содержащей жидкую дозированную форму лекарственного средства для парентерального использования с активным действующим веществом эдаравоном, и вспомогательными веществами: кислотным компонентом, щелочным компонентом, антиоксидантом, осмолярным агентом и/или стабилизатором, причем ампула изготовлена из боросиликатного или натрийсиликатного стекла, имеет объем от 0,5 до 50 мл, обработана газом путем продувания под давлением от 0,5 до 1,5 кг/см^2 и запаяна при температуре от 800 до 1250 °С.

Ампулу обрабатывают путем задувания газом, выбранным из группы: азот, аргон, углекислый газ или стерильным воздухом.

В способе жидкая дозированная форма лекарственного средства содержит в качестве активного действующего вещества 1-Фенил-3-метил-5-пиразолон (эдаравон). В качестве кислотного компонента содержит вещество, выбранное из хлоридной кислоты, фосфорной кислоты, серной кислоты или лимонной кислоты. В качестве щелочного компонента содержит вещество, выбранное из натрия гидроксид или калия гидроксид. В качестве антиоксиданта содержит вещество или комбинацию веществ, выбранное из аскорбиновой кислоты, натрия бисульфит, натрия метабисульфит, фумаровой кислоты или яблочной кислоты. В качестве осмолярного агента содержит вещество или комбинацию веществ, выбранное из натрия хлорида, натрия гидрокарбоната, калия хлорида, сорбитола, глюкозы или манитола. В качестве стабилизатора содержит вещество, выбранное из этилендиаминтетрауксусной кислоты, динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, цистеина, сорбитола, пропилен гликоля или не содержит какого-либо из обозначенных соединений. Соответственно с заявленным способом препарат является раствором для инъекций или инфузий.

Лекарственное средство, содержащее эдаравон или его фармацевтически приемлемую соль и вспомогательные компоненты, для максимального сохранения свойств не должно контактировать с воздухом, изменять pH, концентрацию раствора, а также находиться в условиях, при которых образовываются другие химические комплексы за счет адгезии части препарата на стенках емкости, в которой оно находиться. Таким образом, очевидна необходимость создания особых условий для его хранения.

Кроме того, упаковка препарата эдаравон при изготовлении требует двойной стерилизации, поэтому материалы, из которых изготовлена емкость для готового раствора эдаравона, должны иметь соответствующие характеристики.

Таким образом, требования к качеству стекла являются такими же важными, как и требования к самим растворам или герметичности упаковки и т.п.

Авторы технического решения провели работу по разработке упаковки для лечебного средства эдаравон и выяснили следующее.

Материалом упаковки, который должен обеспечить стабильность раствора без изменений

pH, герметичность и термостойкость, является боросиликатное стекло, которое легко выдерживает температуру выше 200 градусов по Цельсию и не изменяет химический состав раствора эдаравона.

Кроме того, материалом для упаковки может быть натрийсиликатное стекло, в котором увеличена химическая стойкость за счет изменения поверхностного слоя. При воздействии на стекло водным паром или двуокисью серы при повышенной температуре на стекле образовывается слой сульфита натрия, а ионы натрия в стекле частично замещаются ионами водорода. Образовывается слой, который имеет повышенную механическую стойкость и замедляет процесс выщелачивания.

Таким образом, раствором заполняют ампулу из боросиликатного стекла или натрийсиликатного стекла.

Благодаря материалам упаковки повышается ее барьерная способность к попаданию кислорода или других соединений из атмосферы в раствор лекарственного средства эдаравон, не изменяется концентрация и pH раствора.

Суть технического решения раскрыта в представленных примерах.

Пример 1.

Исследования показали, что при хранении лекарственного средства на основе эдаравона в описанной выше упаковке не происходит химического взаимодействия раствора с упаковочными материалами, что делает невозможным увеличение примесей, изменение pH и концентрации.

Провели сравнительный анализ свойств препарата эдаравона при хранении в различной стандартной упаковке для подобных препаратов (Таблица 1). Готовым к использованию раствором, содержащим эдаравон в качестве активного вещества и вспомогательные компоненты, такие как кислотный, щелочной компоненты, антиоксидант, осмолярный агент и стабилизатор заполняли полимерный пакет, флакон из боросиликатного стекла, закупоренный резиновой крышкой, полиэтиленовый контейнер, изготовленный по технологии blow-fill-seal и флакон из боросиликатного стекла с крышкой из изопропиленизопренового каучука, покрытой фторсодержащим полимером, а также ампулу в соответствии с техническим решением. Упакованный препарат выдерживали при одинаковых условиях 24 месяца, проверку растворов в разной упаковке проводили через 3, 6, 12 и в конце срока выдержки, через 24 месяца.

Как видно из результатов, упаковка раствора эдаравона с использованием стекла является наиболее эффективной, однако использование упаковки в форме ампул в сочетании с боросиликатным стеклом или натрийсиликатным стеклом продлило срок пригодности с 6 до 24 месяцев.

Пример 2.

Готовили разные варианты композиции (раствора) эдаравона с использованием натрий- и боросиликатного стекла для изготовления ампул, которые заполняли раствором препарата. Варианты представлены в Примерах 2.1-2.8.

Пример 2.1

Наименование компонента	**Содержание в 1 мл препарата**
Эдаравон	0,3 мг
Хлоридная кислота	1,5 мг
Натрия гидроксид	1,5 мг
Цистеин	0,1 мг
Натрия хлорид	8,0 мг
Натрия бисульфит	0,2 мг

Упаковка – ампула из боросиликатного стекла.

Пример 2.2

Наименование компонента	**Содержание в 1 мл препарата**
Эдаравон	0,3 мг
Сульфатная кислота	1,5 мг
Натрия гидроксид	1,5 мг
Натрия хлорид	8,5 мг
Натрия метабисульфит	0,2 мг

Упаковка – ампула из боросиликатного стекла.

Пример 2.3

Наименование компонента	**Содержание в 1 мл препарата**
Эдаравон	0,3 мг
Фосфорная кислота	1,0 мг
Натрия гидроксид	1,5 мг
Натрия хлорид	8,6 мг
Натрия метабисульфит	0,2 мг

Упаковка – ампула из боросиликатного стекла.

Пример 2.4

Наименование компонента	Содержание в 1 мл препарата
Эдаравон	0,3 мг
Фосфорная кислота	1,0 мг
Натрия гидроксид	1,5 мг
Натрия хлорид	8,6 мг
Натрия бисульфит	0,2 мг

Упаковка – ампула из натрийсиликатного стекла.

Пример 2.5

Наименование компонента	Содержание в 1 мл препарата
Эдаравон	0,3 мг
Фосфорная кислота	1,0 мг
Калия гидроксид	1,5 мг
Натрия хлорид	8,6 мг
Аскорбиновая кислота	0,1 мг

Упаковка – ампула из натрийсиликатного стекла.

Пример 2.6

Наименование компонента	Содержание в 1 мл препарата
Эдаравон	0,3 мг
Лимонная кислота	1,0 мг
Натрия гидроксид	1,5 мг
Натрия хлорид	8,6 мг
Натрия метабисульфит	0,2 мг

Упаковка – ампула из натрийсиликатного стекла.

Пример 2.7

Наименование компонента	Содержание в 1 мл препарата
Эдаравон	0,3 мг
Фосфорная кислота	1,0 мг
Натрия гидроксид	1,5 мг
ЭДТА	0,15 мг
Натрия хлорид	8,6 мг
Натрия метабисульфит	0,2 мг

Упаковка – ампула из боросиликатного стекла.

Пример 2.8

Наименование компонента	Содержание в 1 мл препарата
Эдаравон	0,3 мг
Фосфорная кислота	1 мг
Натрия гидроксид	1,5 мг
Цистеин	0,1 мг
Натрия хлорид	8,6 мг
Натрия метабисульфит	0,2 мг

Упаковка – ампула из натрийсиликатного стекла.

Растворы, приготовленные по Примерам 2.1-2.8, упаковывали в предварительно стерилизованные стеклянные ампулы из боросиликатного и натрийсиликатного стекла, ампулы с раствором стерилизовали и выдерживали на протяжении определенного срока.

Были проведены серии испытаний, касающиеся качества и стабильности готовых препаратов во время хранения при температуре 25°С, влажности 60%, при температуре 40°С, влажности 75%, которые выдерживали на протяжении 6 месяцев для проверки стабильности лекарственного средства.

Средние показатели качества и стабильности готовых препаратов после срока хранения указаны в Таблице 2 и Таблице 3.

Из приведенных данных видно, что заявленная комбинация лекарственного средства в описанной упаковке может храниться на протяжении указанного срока годности для препарата – 2 года при температуре 25°С без ухудшения показателей качества, следовательно является стабильной на протяжении исследуемого периода.

Полученные результаты демонстрируют, что заявленное техническое решение имеет новую, неизвестную из уровня техники совокупность существенных признаков, соответственно заявленное техническое решение

отвечает условиям патентоспособности новизна и промышленная применимость.

Заявленное техническое решение позволяет получить ампулу, содержащую стабильную при

хранении композицию (раствор) эдаравона, значительно продлить срок пригодности

лекарственного средства. Полученный в соответствии с заявленным техническим решением препарат сохраняет свои терапевтические свойства и не образует примесей.

Таблица 1 Результаты стабильности упаковки

Тип упаковки	Время изучения стабильности	Характеристики качества			
		pH	Сопровождающиеся примеси	Количественное определение	Соответствует всем требованиям (да/нет)
		От 3,0 до 4,5	Любая примесь не больше 0,2%	Эдаравон 0,285 – 0,315 (мг/мл)	
При выпуске	0 мес.	4,2	Меньше 0,05%	0,302	да
Полимерный пакет	3 мес.	4,1	Меньше 0,05%	0,287	да
	6 мес.	3,9	0,06%	0,277	нет
	12 мес.	3,8	0,13%	0,271	нет
	24 мес.	3,6	0,24%	0,263	нет
Флакон из боросиликатного стекла, закупоренный резиновой крышкой	3 мес.	4,2	Меньше 0,05%	0,293	да
	6 мес.	4,0	Меньше 0,05%	0,287	Да
	12 мес.	4,0	Меньше 0,05%	0,281	нет
	24 мес.	3,9	0,08%	0,278	нет
Контейнер полиэтиленовый, изготовленный по технологии blow-fill-seal	3 мес.	4,1	Меньше 0,05%	0,271	нет
	6 мес.	3,9	0,07%	0,253	нет
	12 мес.	3,7	0,15%	0,241	нет
	24 мес.	3,4	0,28%	0,234	нет
Упаковка в соответствии с полезной моделью (ампула из боросиликатного и натрийсиликатного стекла)	3 мес.	4,2	Меньше 0,05%	0,300	да
	6 мес.	4,2	Меньше 0,05%	0,299	да
	12 мес.	4,1	Меньше 0,05%	0,298	да
	24 мес.	4,0	Меньше 0,05%	0,298	да

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ампула, заполненная жидкой дозированной формой лекарственного средства для парентерального использования, которая содержит в качестве активного действующего вещества эдаравон, и вспомогательные вещества: кислотный компонент, щелочной компонент, антиоксидант, осмолярный агент и/или стабилизатор, **отличающаяся тем**, что ампула изготовлена из боросиликатного или натрийсиликатного стекла, имеет объем от 0,5 до 50 мл, обработана газом путем продувания под давлением от 0,5 до 1,5 кг/см^2 и запаяна при температуре от 800 до 1250 °С.

2. Ампула, по п.1, **отличающаяся тем**, что ампулу обрабатывают путем задувания газа, выбранного из группы: азот, аргон, углекислый газ или стерильный воздух.

Компьютерный набор: Назарова Дж.Д.

Заказ Тираж Подписное
Национальный патентно-информационный центр РТ734042, г. Душанбе, ул. Айни, 14а