



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 136 282** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 31/47, 47/06**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 95101387/14, 02.02.1995
(24) Дата начала действия патента: 02.02.1995
(30) Приоритет: 03.02.1994 FR 94.01195
(46) Дата публикации: 10.09.1999
(56) Ссылки: EP 0565897 A1, 20.10.93. TROMB. Res, v.64, N 6, pp.677-689, 1991.
(98) Адрес для переписки:
193036, Санкт-Петербург, а/я 24, НЕВИНПАТ

(71) Заявитель:
Синтелябо (FR)
(72) Изобретатель: Фредерик Андрэ (FR),
Вероник Авриль (FR), Жан Монтель (FR)
(73) Патентообладатель:
Синтелябо (FR)

(54) КОНЦЕНТРИРОВАННЫЙ ВОДНЫЙ РАСТВОР АРГАТРОБАНА

(57) Реферат:
Изобретение относится к медицине, а именно к химико-фармацевтической промышленности и касается водного концентрированного раствора аргатробана. Сущность изобретения заключается в том, что концентрированный водный раствор

аргатробана содержит аргатробан один или более агентов, формирующих мицеллы и одно или более липоидных веществ. Технический результат заключается в создании лекарственной формы с повышенной растворимостью в водных растворах. 2 с. и 8 з.п. ф-лы.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 136 282** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 31/47, 47/06**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 95101387/14, 02.02.1995
(24) Effective date for property rights: 02.02.1995
(30) Priority: 03.02.1994 FR 94.01195
(46) Date of publication: 10.09.1999
(98) Mail address:
193036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, NEVINPAT

(71) Applicant:
Sinteljabo (FR)
(72) Inventor: Frederik Andreh (FR),
Veronik Avril' (FR), Zhan Montel' (FR)
(73) Proprietor:
Sinteljabo (FR)

(54) **ARGATROBAN CONCENTRATED AQUEOUS SOLUTION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, chemical-pharmaceutical industry. SUBSTANCE: concentrated an aqueous solution of argatroban has

argatroban, one or more agents forming micellas and one or more lipoid substances. EFFECT: increased solubility of drug in aqueous solutions. 10 cl, 8 ex

RU 2 136 282 C1

RU 2 136 282 C1

Изобретение относится к новому фармацевтическому препарату аргатробана. Аргатробан, синтетический ингибитор тромбина, является соединением, слабо растворимым в воде (около 1 мг/мл).

При некоторых терапевтических назначениях требуемая доза вынуждает вводить несколько сотен миллилитров лекарства в день в случае, когда аргатробан находится в форме обыкновенного водного раствора.

Для того, чтобы ограничить вводимые объемы, можно использовать некоторые агенты, приводящие к увеличению концентрации раствора.

Например, были проведены исследования, направленные на изучение возможности применять небольшие количества этанола, пропилен гликоля, полиэтилен гликоля, поверхностно-активных веществ, таких как эфиры сорбитана или полиоксилированные производные касторового масла.

Некоторые из этих агентов оказались способными повышать растворимость аргатробана.

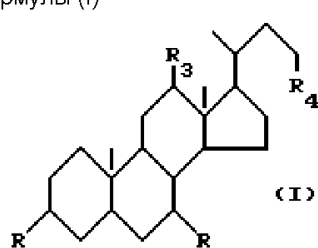
Однако при использовании получающихся растворов встают большие проблемы локальной толерантности и/или общих реакций анафилактического типа.

Путем адаптации "техники смешанных мицелл" был разработан новый фармацевтический препарат аргатробана с улучшенной растворимостью в воде.

Этот препарат сочетает в себе аргатробан, агент, формирующий мицеллы, и липоидное вещество, такое как фосфатид.

Препарат также может включать в себя добавки, используемые обычно для приготовления жидких лекарственных форм, такие как осмолярные агенты, буферные вещества, антиоксиданты и консерванты, или добавки, используемые при приготовлении сухих форм (получаемых сушкой вымораживанием, распылением, атомизацией и т.д.), из которых после реконституции получают снова жидкие формы.

В качестве агента, формирующего мицеллы, были применены, например производные хеновой кислоты общей формулы (I)



в которой R₁, R₂ и R₃ независимо друг от друга представляют собой атомы водорода, гидроксильные или кетозабоциклические группы;

R₄ представляет собой карбоксигруппу или карбоксигруппу, связанную амидной связью с аминогруппой аминокислоты, такое вещество может содержать одну или две двойные связи в стероидном скелете, например в позициях 7-8, 11-12 или 9-11.

В частности использованы соединения формулы (I), в которой R₁, R₂, R₃ и R₄ имеют следующие значения

R₁, R₂, R₃=OH, R₄=CONH-CH₂-CH₂-SO₃H,
R₁, R₃=OH, R₂=H, R₄=COOH,
R₁, R₃=OH, R₂=H, R₄=CONH-CH₂-COOH,
R₁, R₃=OH, R₂=H, R₄=CONH-CH₂-CH₂-SO₃H,
R₁, R₂=OH, R₃=H, R₄=COOH,
R₁, R₂=OH, R₃=H, R₄=CONH-CH₂-COOH,
R₁, R₂=OH, R₃=H, R₄=CONH-CH₂-CH₂-SO₃H.

Соединения формулы (I) также могут быть использованы в форме солей, в частности солей щелочных металлов, предпочтительно - солей натрия.

В качестве липоидной субстанции были в частности использованы следующие соединения: фосфатидилхолины, фосфатидилэтанолламин, фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин, фосфатидил глицерол, фосфатиды глицеринового эфира, плазмалогены, сфингомиелин, сульфатиды и моноглицериды, предпочтительно - фосфатиды, наиболее предпочтительно - фосфатидилхолины.

Агент, формирующий мицеллы, может являться смесью двух или более производных хеновой кислоты. Также может быть использована смесь двух или более липоидных веществ.

Молярное отношение липоидного компонента (чистое соединение или смесь) и агента, формирующего мицеллы, (чистое соединение или смесь) может варьироваться от 0,1/1 до 2/1, предпочтительно отношение между 0,5/1 и 1,5/1.

Конечная концентрация формирующего мицеллы агента в фармацевтическом препарате согласно изобретению изменяется как функция желаемой концентрации аргатробана, и в общем случае находится между 0,01 и 0,5 М.

Раствор аргатробана согласно изобретению может быть приготовлен по следующим методикам.

1. Растворение всех компонентов в воде при тщательном перемешивании.
2. Растворение смешанных мицелловых компонентов в более или менее разведенном органическом растворителе, последующее выпаривание растворителя, сбор остатка в воду, к которой добавлены остальные эксципиенты, необходимые для доведения pH, осмолярности и/или необходимые для стабилизации раствора, и наконец, внедрение аргатробана при перемешивании.
3. Растворение аргатробана и мицелловых компонентов в органическом растворителе, выпаривание растворителя и сбор остатка в воду, к которой добавлены остальные эксципиенты, описанные в пункте 2.

Полученные таким образом растворы имеют концентрацию аргатробана выше чем 1 мг/мл, а более конкретно - между 1 мг/мл и 21 мг/мл.

К раствору, полученному по одной из описанных выше методик можно добавить одно или более веществ, таких как моносахариды, олигосахариды, полиспирты, аминокислоты, полимеры, такие как поливинилпирролидон, желатин, декстран, альбумин и т.д., в концентрациях от 0,1 до 20%.

Затем препарат высушивают атомизацией или лиофилизацией.

Полученный таким образом твердый материал, который хранят в запечатанном контейнере при контролируемой атмосфере, разводят перед использованием его как препарата для инъекций путем добавления подходящего растворителя, такого как вода.

Таким образом получают чистый раствор, имеющий концентрацию от 1 до 21 мг/мл.

Пример 1. 1,2 г очищенного яичного лецитина, 0,7 г гликохолата натрия и 0,125 г аргатробана растворяют в 75 мл 95%-ного этанола при перемешивании на магнитной мешалке. Затем выпаривают этанол при пониженном давлении и остаток собирают в 25 мл 0,06 М фосфатного буфера (pH 6) при перемешивании при комнатной температуре. Получают чистый раствор, имеющий концентрацию 5 мг/мл.

Этот раствор, хранимый при 4°C, остается стабильным в течение нескольких недель.

Пример 2. 0,750 г очищенного яичного лецитина, 0,490 г гликохолата натрия растворяют в 10 мл 95%-ного этанола. После выпаривания растворителя при пониженном давлении остаток собирают в 15 мл 0,06 М фосфатного буфера (pH 6) и добавляют 0,100 г аргатробана при тщательном перемешивании. Перемешивание продолжают в течение нескольких часов, пропуская газообразный азот, затем доводят объем до 20 мл, добавляя фосфатный буфер. Получают раствор, имеющий концентрацию 5 мг/мл.

Пример 3. Согласно способу, описанному в примере 2, готовят раствор, содержащий 0,1 М гликохолата натрия и 0,1 М фосфатидил холина, затем добавляют избыток аргатробана, раствор перемешивают в течение 48 ч и фильтруют через мембрану, имеющую ячейки размером 0,22 мкм. Получают раствор, имеющий концентрацию 11,3 мг/мл.

Пример 4. Согласно способу, описанному в примере 3, и используя раствор, содержащий 0,075 М гликохолата натрия, получают раствор, имеющий концентрацию 9 мг/мл.

Пример 5. Согласно способу, описанному в примере 3, и используя раствор, содержащий 0,15 М гликохолата натрия и 0,15 М фосфатидил холина, получают раствор, имеющий концентрацию 16,9 мг/мл.

Пример 6. Согласно способу, описанному в примере 3, и используя раствор, содержащий 0,15 М фосфатидил холина и 0,15 М таурохолат натрия, получают раствор, имеющий концентрацию 13 мг/мл.

Пример 7. Согласно способу, описанному в примере 3, и используя 0,15 М смесь, содержащую 65%-ный таурохолат натрия, 35%-ный гликохолат натрия, и 0,15 М фосфатидил холина, получают раствор, имеющий концентрацию 20,6 мг/мл.

Пример 8. Согласно способу, описанному в примере 3, и используя 0,15 М таурохолат натрия и 0,15 М смесь фосфатидил холина и фосфатидилэтаноламина (в соотношении

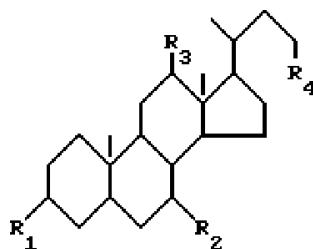
8,5/1), получают раствор, имеющий концентрацию 20,1 мг/мл.

Раствор аргатробана согласно изобретению может быть введен парэнтерально, перорально, назально, в глаз или ретро-окулярно.

Формула изобретения:

1. Концентрированный водный раствор аргатробана, отличающийся тем, что содержит аргатробан, один или более агентов, формирующих мицеллы, и одно или более липоидных веществ.

2. Раствор по п.1, отличающийся тем, что указанный агент, формирующий мицеллы, выбран из производных хеновой кислоты общей формулы I



где R₁, R₂ и R₃ независимо друг от друга представляют собой атом водорода, гидроксигруппы или кето экзоциклические группы:

R₄ представляет собой карбоксигруппу или карбоксигруппу, связанную амидной связью с аминогруппой аминокислоты, причем такое вещество может содержать одну или две двойные связи в стероидном скелете.

3. Раствор по п.2, отличающийся тем, что указанное производное хеновой кислоты находится в форме соли щелочного металла.

4. Раствор по пп.1 - 3, отличающийся тем, что указанное липоидное вещество представляет собой фосфатид.

5. Раствор по п.4, отличающийся тем, что указанный фосфатид представляет собой фосфатидилхолин.

6. Раствор по пп.1 - 5, отличающийся тем, что содержит эксципиенты, обычно используемые при приготовлении жидких лекарственных форм или сухих лекарственных форм, которые после реконструкции превращают в жидкие формы.

7. Раствор по пп.1 - 6, отличающийся тем, что молярное отношение липоидного вещества и агента, формирующего мицеллы, находится в пределах от 0,1/1 до 2/1.

8. Раствор по пп.1 - 7, отличающийся тем, что концентрация агента, формирующего мицеллы, находится в пределах от 0,01 до 0,5 М.

9. Раствор по пп.1 - 8, отличающийся тем, что концентрация аргатробана находится в пределах от 1 до 21 мг/мл.

10. Раствор, отличающийся тем, что готовится непосредственно перед использованием из твердого материала, который был получен атомизацией или лиофилизацией всех или части компонентов раствора по пп.1 - 9.