

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 17.11.2001
(32) Datum podání prioritní přihlášky: 22.11.2000
(31) Číslo prioritní přihlášky: 2000/00125569
(33) Země priority: EP
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 17.09.2003
(Věstník č. 9/2003)
(86) PCT číslo: PCT/EP01/13296
(87) PCT číslo zveřejnění: WO02/041919

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1416

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 47/18
A 61 K 47/02
A 61 K 31/4439
A 61 K 9/19

(71) Přihlašovatel:
ALTANA PHARMA AG, Konstanz, DE;

(72) Původce:
Dietrich Rango, Konstanz, DE;
Linder Rudolf, Konstanz, DE;

(74) Zástupce:
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Způsob výroby lyofilizovaného prostředku

(57) Anotace:
Řešení se týká způsobu výroby lyofilizovaného prostředku s obsahem pantoprazolu, postup spočívá v tom, že se lyofilizuje vodný roztok s obsahem pantoprazolu, kyseliny enthyliendiamintetraoctové a/nebo její vhodné soli a hydroxidu sodného a/nebo uhličitanu sodného. Získané prostředky mají výhodné vlastnosti po rekonstituci na injekční roztoky.

Způsob výroby lyofilizovaného prostředku

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby lyofilizovaného prostředku, obsahujícího 5-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol. Zejména jde o prostředky pro injekční podání. Součástí řešení tvoří také příslušné lyofilizované prostředky, určené zejména pro injekční podání.

Dosavadní stav techniky

V mezinárodní patentové přihlášce WO 94/02141 se popisuje prostředek pro injekční podání, který obsahuje 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]-benzimidazolový derivát ve vodném rozpouštědle s podílem nevodného rozpouštědla, přičemž pH injekčního prostředku je alespoň 9,5 a nejvýš 11,5. Uvádí se, že tento prostředek pro injekční podání nevyvolává hemolýzu a způsobuje menší místní podráždění.

Patentový spis DE 43 24 014 popisuje přípravu sekvihydrátu sodné soli pantoprazolu v lyofilizované formě v přítomnosti sacharózy jako pomocného prostředku při teplotách -25 až -30 °C. Uvádí se, že lyofilizovaný materiál má zlepšenou stálost v průběhu skladování a je možno jej skladovat při teplotě místnosti po dobu alespoň 18 měsíců a pak snadno rekonstituovat na kapalnou formu, obsahující vhodnou dávku účinné látky.

Dokument CN 1235018 popisuje lyofilizovaný práškový materiál pro injekční podání, obsahující sodnou sůl pantoprazolu bez krystalizační vody při pH 9 až 12,5.

Prostředek obsahuje sodnou sůl pantoprazolu, pomocný materiál, kovový ion pro tvorbu komplexu a látky pro úpravu hodnoty pH.

V dokumentu WO 99/18959 se popisuje vodný farmaceutický prostředek pro nitrožilní podání, který je chemicky i fyzikálně stálý a obsahuje látku, zabraňující tvorbě vředů a glycin jako stabilizátor v příslušném nosiči.

Rekonstituce lyofilizovaných farmaceutických účinných látek při použití nosných kapalných prostředí těsně před podáním může vést ke tvorbě viditelných částic v roztoku a/nebo částic pod hranicí viditelnosti. Injekční roztoky včetně těchto rekonstituovaných roztoků ze sterilních pevných látek a určené pro parenterální podání, by měly být v podstatě prosté částic, které je možno pozorovat okem a z hlediska bezpečnosti je také žádoucí, aby obsahovaly jen malé množství částic, které již nejsou pozorovatelné pouhým okem. V US lékopisu USP 24 se popisují fyzikální zkoušky pro stanovení počtu částic, které již nejsou viditelné pouhým okem a jejichž velikost se pohybuje ve specifickém rozmezí, lékopis také definuje meze, které je nutno zachovat při jednotlivých injekcích nebo při infuzích (788, Particulate Matter in Injections).

Podstata vynálezu

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že při lyofilizaci vodných roztoků pantoprazolu je možno při použití kyseliny ethylendiamintetraoctové a/nebo některé z jejích solí a hydroxidu sodného a/nebo uhličitanu sodného získat lyofilizovaný materiál, který obsahuje podstatně nižší

množství částic, které již nejsou viditelné pouhým okem po rekonstituci při použití rozpouštědla ve srovnání se známými materiály, vyrobenými z lyofilizovaných látek. Lyofilizovaný materiál je pak velmi stálý a snadno se rekonstituuje při použití vhodných rozpouštědel. Injekční roztoky s obsahem pantoprazolu podle vynálezu obsahovaly v ampuli méně než 130, s výhodou méně než 120 částic, které již nebyly viditelné pouhým okem, částice měly průměr 10 μm nebo vyšší, měřeno podle USP 24 v zástinu.

5-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (pantoprazol) je známá z EP 166287. Pantoprazol je chirální sloučenina. Pro účely vynálezu pojem pantoprazol zahrnuje čisté enantiomery pantoprazolu a jejich směsi v jakémkoliv poměru. Jako příklad je možno uvést (S)-pantoprazol, [(S)-pantoprazol]. Pantoprazol je ve farmaceutickém prostředku obsažen jako takový nebo s výhodou ve formě své soli s bazemi. Jako příklady solí s bazemi je možno uvést sodnou, draselnou, hořečnatou a vápenatou sůl. Pantoprazol a/nebo jeho sůl mohou obsahovat různá množství rozpouštědla v případě izolace v krystalické formě. V souvislosti s účely vynálezu se vynález týká také všech solvátů a zvláště hydrátů 5-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazolu a jeho solí. Hydrát soli pantoprazolu s bazí se popisuje například v dokumentu WO 91/19710. Může také jít o seskvihydrát sodné soli pantoprazolu, to znamená sodnou sůl pantoprazolu x 1,5 H_2O nebo o dihydrát hořečnaté soli pantoprazolu.

Podle vynálezu se roztok pro lyofilizaci pantoprazolu připravuje tak, že se k účinné látce přidá kyselina ethylendiamintetraoctová a/nebo některá z jejích solí a

hydroxid sodný a/nebo uhličitán sodný, jako rozpouštědlo se užije vodné rozpouštědlo. Vhodnými solemi kyseliny ethylendiamintetraoctové pro účely vynálezu jsou například disodná sůl této kyseliny, disodnovápenatá sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové a také trisodná a tetrasodná sůl této kyseliny. Hmotnostní podíl kyseliny ethylendiamintetraoctové a/nebo její soli a pantoprazolu se může pohybovat v rozmezí 0,05 až 25 %, s výhodou 0,25 až 12,5 % a zvláště 1 až 5 %. Vodným rozpouštědlem je s výhodou voda pro injekční podání. Nejprve se do vodného roztoku přidá kyselina a pak pantoprazol, který se rozpustí za míchání. Výhodný je roztok s obsahem pantoprazolu 0,5 až 10 % hmotnostních, zvláště 1 až 6 % hmotnostních. Podle dalšího výhodného provedení vynálezu se pH roztoku pohybuje na hodnotě přibližně 8 nebo poněkud nad touto hodnotou, zvláště výhodné je pH 10 až 13. Výsledný roztok se zfiltruje za účelem sterilizace a uloží do lahviček, načež se lyofilizuje známým způsobem.

Pantoprazol pro injekční podání podle vynálezu je možno připravit tak, že se lyofilizovaný produkt rozpustí ve vhodném rozpouštědle, například ve fyziologickém roztoku chloridu sodného, ve vodném roztoku s obsahem 5 % glukózy nebo v destilované vodě pro injekční podání. Injekční prostředek s obsahem pantoprazolu podle vynálezu se s výhodou užívá pro nitrožilní podání.

Lyofilizovaný produkt a injekce pantoprazolu podle vynálezu s výhodou obsahují pantoprazol v dávkách, které se běžně užívají pro léčení některých chorob. Lyofilizovaný produkt a injekce pantoprazolu je tedy možno použít pro léčení a prevenci všech onemocnění, které je běžně možno léčit nebo jejichž vzniku je možno zabránit při použití

pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolových derivátů. Zvláště je možno lyofilizovaný produkt a injekce pantoprazolu podle vynálezu používat při léčení žaludečních potíží. Lyofilizovaný produkt obvykle obsahuje 5 až 150, s výhodou 5 až 60 mg pantoprazolu. Jako příklady je možno uvést lyofilizované produkty pro injekční podávání, které obsahují 10, 20, 40, 50 nebo 96 mg pantoprazolu. Podání denní dávky, například 40 mg účinné látky je možno uskutečnit v jediné dávce nebo ve větším počtu dílčích dávek, například 2x20 mg účinné látky. Koncentrace pantoprazolu v injekčním prostředku podle vynálezu se může měnit v závislosti na způsobu podání a obecně se pohybuje v rozmezí 0,05 až 10 mg/ml, s výhodou 0,1 až 5 mg volné látky na 1 ml prostředí. Například pro jednorázovou injekci většího množství je možno rekonstituovat 20 až 120 mg lyofilizovaného produktu podle vynálezu při použití 10 ml fyziologického roztoku chloridu sodného.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava lyofilizovaného pantoprazolu

V atmosféře dusíku se přidá 0,276 g disodné soli kyseliny ethylendiamintetraoctové a 6,7 g hydroxidu sodného ve formě 1N vodného roztoku ke 480 g vody pro injekční podání při teplotě 4 až 8 °C. Pak se za míchání přidá 12,47 g seskvihydrátu sodné soli pantoprazolu za vzniku čirého roztoku. Hmotnost roztoku se upraví na 500 g

přidáním vody pro injekční podání. Hodnota pH roztoku je 11,76. Roztok se zfiltruje přes membránový filtr s průměrem otvorů 0,2 μm a plní se do skleněných lahviček v množství 1,81 g na lahvičku. Naplněné lahvičky se přivřou a uloží do lyofilizačního zařízení GT4 (Edwards/Kniese) nebo GT8 (Amsco). Pak se lahvičky zchladí na $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ načež se teplota ve vakuu zvýší na -20 až $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ při tlaku 10 až 50 Pa. Po ukončení hlavního sušení se teplota zvýší na $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, podtlak se zvýší na 1 Pa a materiál se suší ještě další 3 hodiny. Získá se špinavě bílý lyofilizovaný produkt, který se snadno rekonstituuje přidáním fyziologického roztoku chloridu sodného za vzniku čirého roztoku.

Srovnávací příklady

Příklad 2

V atmosféře dusíku se přidá 12,47 g seskvihydrátu sodné soli pantoprazolu ke 480 g vody pro injekční podání za míchání při teplotě 4 až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ za vzniku čirého roztoku. Objem roztoku se upraví na 500 g přidáním vody pro injekční podání. Pak se pH roztoku upraví na 10,85. Roztok se zfiltruje přes membránový filtr s průměrem otvorů 0,2 μm a pak se plní do skleněných lahviček v množství 1,81 g na lahvičku. Naplněné lahvičky se přivřou a uloží do lyofilizačního zařízení GT4 (Edwards/Kniese) nebo GT8 (Amsco). Pak se lahvičky zchladí na $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ načež se teplota ve vakuu zvýší na -20 až $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ při tlaku 10 až 50 Pa. Po ukončení hlavního sušení se teplota zvýší na $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, podtlak se zvýší na 1 Pa a materiál se suší ještě další 3 hodiny. Získá se špinavě bílý lyofilizovaný produkt.

Příklad 3

V atmosféře dusíku se přidá 2,45 g hydroxidu sodného ve formě 1N vodného roztoku ke 480 g vody pro injekční podání při teplotě 4 až 8 °C. Pak se za míchání přidá 12,47 g seskvihydrátu sodné soli pantoprazolu za vzniku čirého roztoku. Hmotnost roztoku se upraví na 500 g přidáním vody pro injekční podání. Pak se pH roztoku upraví na 12,02. Roztok se zfiltruje přes membránový filtr s průměrem otvorů 0,2 µm a pak se plní do skleněných lahviček v množství 1,81 g na lahvičku. Naplněné lahvičky se přivřou a uloží do lyofilizačního zařízení GT4 (Edwards/Kniese) nebo GT8 (Amsco). Pak se lahvičky zchladí na -45 °C načež se teplota ve vakuu zvýší na -20 až -5 °C při tlaku 10 až 50 Pa. Po ukončení hlavního sušení se teplota zvýší na 30 °C, podtlak se zvýší na 1 Pa a materiál se suší ještě další 3 hodiny. Získá se špinavě bílý lyofilizovaný produkt.

Příklad 4

V atmosféře dusíku se přidá 0,05 g disodné soli kyseliny ethylendiamintetraoctové ke 480 g vody pro injekční podání při teplotě 4 až 8 °C. Pak se přidá ještě za míchání 12,47 g seskvihydrátu sodné soli pantoprazolu za vzniku čirého roztoku. Hmotnost roztoku se upraví na 500 g přidáním vody pro injekční podání. Hodnota pH roztoku je 10,2. Roztok se zfiltruje přes membránový filtr s průměrem otvorů 0,2 µm a pak se plní do skleněných lahviček v množství 1,81 g na lahvičku. Naplněné lahvičky se přivřou a uloží do lyofilizačního zařízení GT4 (Edwards/Kniese) nebo GT8 (Amsco). Pak se lahvičky zchladí na -45 °C načež se teplota ve vakuu zvýší na -20 až -5 °C při tlaku 10 až 50 Pa. Po ukončení hlavního sušení se teplota zvýší na 30 °C,

podtlak se zvýší na 1 Pa a materiál se suší ještě další 3 hodiny. Získá se špinavě bílý lyofilizovaný produkt.

Stanovení počtu částic v zástinu

Částice na lahvičku se v roztocích, rekonstituovaných z lyofilizovaných produktů podle příkladů 1 až 4 stanoví podle USP 24 (788 Particulate Matter in Injections) počítáním v zástinu.

Počet částic s průměrem rovným nebo vyšším než 10 μm na lahvičku je shrnut v následující tabulce 1. Jak je z tabulky zřejmé, je počet částic pod hranicí viditelnosti na lahvičku (jde o částice s průměrem rovným nebo vyšším než 10 μm , nižším v roztocích, připravených způsobem podle vynálezu v příkladu 1 než v roztocích, získaných z produktů, připravených podle příkladů 2 až 4.

Tabulka 1.

Příklad 1 produkt, získaný lyofilizací seskvihydrátu sodné soli pantoprazolu, hydroxidu sodného a disodné soli kyseliny ethylendiamin- tetraoctové částice/lahvička > 10 μm	Příklad 2 produkt, získaný lyofilizací seskvihydrátu sodné soli pantoprazolu částice/lahvička > 10 μm	Příklad 3 produkt, získaný lyofilizací seskvihydrátu sodné soli pantoprazolu a hydroxidu sodného částice/lahvička > 10 μm	Příklad 4 produkt, získaný lyofilizací seskvihydrátu sodné soli pantoprazolu a disodné soli kyseliny ethylendiamin- tetraoctové částice/lahvička > 10 μm
109	458	144	211

2007-1416

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby lyofilizovaného prostředku, obsahujícího 5-difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol, sůl této látky, solvát nebo sůl tohoto solvátu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se lyofilizuje vodný roztok pantoprazolu, jeho soli, jeho solvátu nebo soli jeho solvátu, kyselina ethylendiamintetraoctová a/nebo její sůl a hydroxid sodný a/nebo uhličitan sodný.
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se rozpustí kyselina ethylendiamintetraoctová a/nebo její vhodná sůl ve vodě, pH roztoku se upraví na 8 nebo na vyšší hodnotu přidáním hydroxidu sodného a/nebo uhličitanu sodného a pak se přidá pantoprazol, jeho sůl, solvát nebo sůl jeho solvátu k takto získanému roztoku.
3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hmotnostní podíl kyseliny ethylendiamintetraoctové a/nebo její vhodné soli k pantoprazolu se pohybuje v rozmezí 0,05 až 25, v rozmezí 0,25 až 12,5 nebo v rozmezí 1 až 5 %.
4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije seskvihydrát sodné soli pantoprazolu.
5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se pH vodného roztoku pohybuje v rozmezí 10 až 13.
6. Lyofilizovaný prostředek s obsahem pantoprazolu, získatelný způsobem podle nároků 1 až 5.

7. Injekční roztok pro podání pantoprazolu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je získatelný rekonstitucí lyofilizovaného prostředku podle nároku 6 ve vhodném rozpouštědle.
8. Injekční roztok podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako rozpouštědlo použije fyziologický roztok chloridu sodného.
9. Balení pro injekční podání, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje lyofilizovaný prostředek podle nároku 6 a rozpouštědlo, vhodné pro injekční podání.
10. Injekční roztok pro podání pantoprazolu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje méně než 130, s výhodou méně než 120 částic pod hranicí viditelnosti na 1 lahvičku, přičemž částice mají průměr rovný nebo vyšší než 10 μm a počet částic se stanoví podle USP 24 (788 Particle Matter in Injections) v zástinu.