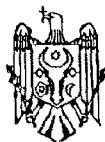




MD 4628 C1 2019.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4628** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2016 0103 (22) Data depozit: 2015.02.26 (31) Nr.: MI 2014 A 000306 (32) Data: 2014.02.27 (33) Țara: IT (41) Data publicării cererii: 2017.01.31, BOPI nr. 1/2017	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2019.05.31, BOPI nr. 5/2019 (85) 2016.09.26 (86) PCT/EP2015/054021, 2015.02.26 (87) WO 2015/128418 A1, 2015.09.03
(71) Solicitant: SINTETICA S.A., CH (72) Inventatori: MITIDIERI Augusto, CH; DONATI Elisabetta, IT; CARONZOLO Nicola, CH (73) Titular: SINTETICA S.A., CH (74) Mandatar autorizat: LAZICOV Tatiana	

(54) Procedeu de obținere a unei soluții stabile injectabile cu concentrație redusă de noradrenalină

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la un procedeu de obținere a unei soluții stabile injectabile cu un conținut redus de noradrenalină, care include dizolvarea noradrenalinei și, opțional, a unui excipient în apă deoxigenată sau degazată, filtrarea soluției de noradrenalină obținute într-un curent de azot, distribuirea soluției într-un curent de azot și sterilizarea, de preferință

2
termică. Invenția se mai referă la o soluție stabilă injectabilă cu un conținut redus de noradrenalină, practic lipsită de agenți antioxidanți și conservanți, precum și la utilizările acestora în domeniul medical și farmaceutic.

Revendicări: 16

MD 4628 C1 2019.12.31

(54) Process for producing a stable low concentration, injectable solution of noradrenaline

(57) Abstract:

1
The invention relates to a process for producing a stable low concentration, injectable solution of noradrenaline, which includes dissolving noradrenaline and optionally an excipient in deoxygenated or degassed water, filtrating the resulting noradrenaline solution in a nitrogen current, distributing the solution in a nitrogen current,

2
and sterilization, preferably hot. The invention further provides a stable, injectable solution with low content of noradrenaline, substantially free of anti-oxidizing and preservative agents, as well as uses thereof in the medical and pharmaceutical fields.

Claims: 16

(54) Способ получения стабильного инъекционного раствора с низкой концентрацией норадреналина

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к способу получения стабильного инъекционного раствора с низким содержанием норадреналина, который включает растворение норадреналина и опционально наполнителя в деоксигенированной или дегазированной воде, фильтрование полученного раствора норадреналина в потоке азота, распределение раствора в потоке азота и

2
стерилизацию, предпочтительно термическую. Изобретение также относится к стабильному инъекционному раствору с низким содержанием норадреналина, практически не содержащего антиоксиданты и консерванты, а также к его применениям в медицинской и фармацевтической областях.

П. формулы: 16

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

5 Prezentă invenție se referă la un procedeu de obținere a unei soluții injectabile stabile cu o concentrație redusă de noradrenalină.

Prezentă invenție se referă la domeniul tehnologiei farmaceutice și proceselor industriale pentru producerea ingredientelor active.

10 În particular, prezentă invenție se referă la un procedeu de obținere a unei soluții injectabile, care conține noradrenalină într-o concentrație redusă în calitate de ingredient activ, și soluții foarte stabile, injectabile de noradrenalină într-o concentrație joasă, de obicei, obținute prin acest procedeu.

15 Noradrenalina sau norepinefrina este o catecolamină sau un compus de amină cu o structură similară cu cea a catecolului și având formula chimică $C_8H_{11}NO_3$. Din punct de vedere fiziologic noradrenalina este un mediator chimic cu o acțiune simpatomimetică privind transmiterea impulsurilor nervoase la joncțiuni neuroefectoare ale sistemului nervos simpatic. Noradrenalina este eliberată din terminațiile nervoase orto-simpatice (sau simpatice) postganglionare și medula suprarenalei, și acționează asupra ambelor tipuri de receptori adrenergici responsabili de acțiunea simpatomimeticelor la nivel de diferite organe efectoare, dar cu prevalența acțiunilor de tip alfa.

20 Din punct de vedere farmacologic noradrenalina desfășoară multe activități, limitate în general la nivelul aparatului circulator. Ea cauzează vasoconstricție arteriolară cu creșterea rezistenței periferice și a tensiunii arteriale.

25 Noradrenalina nu exercită efecte deosebit de evidente asupra inimii, dar poate provoca, prin căi reflexe, o reducere a frecvenței cardiace printr-un reflex vagal. Noradrenalina produce o relaxare moderată a musculaturii netede bronșice și a musculaturii gastrointestinale și o acțiune modestă la nivelul sistemului nervos central și circuitului cerebral.

30 Din punct de vedere terapeutic ea este utilizată pentru efectele sale presoare în condiții de hipotensiune arterială acută, în special când este însoțită de pierderea tonusului vascular periferic. De obicei, acțiunea noradrenalinei este de scurtă durată, pentru că această moleculă este inactivată rapid în organism pe două căi metabolice: prin dezaminare oxidativă, produsă cu oxidază, și prin metilare, produsă cu metiltransferază.

35 Noradrenalina se administrează, de obicei, sub formă de soluție, prin perfuzie intravenoasă lentă, și se folosește în cazul colapsului cardiovascular, în stări de șoc asociate cu rezistență periferică scăzută, în șocul așa-numit septic, precum și pentru restabilirea și menținerea nivelurilor fiziologice ale tensiunii arteriale.

Soluțiile de noradrenalină pentru injectare într-o concentrație de 1 mg/ml sunt comercial disponibile.

40 Noradrenalina, cum ar fi catecolaminele în general, are(au) dezavantajul de a fi substanțe care ușor se descompun la expunere la oxigenul din aer. La contactul cu oxigenul noradrenalina se descompune dând produse de chinonă secundare, adică acei compuși care conferă o colorație puternică soluției farmaceutice, evidențiind astfel denaturarea principiului activ.

45 În practica tehnologiei farmaceutice această problemă este evitată, cel puțin parțial, prin adăugarea în soluțiile injectabile de noradrenalină a unor agenți antioxidanți și/sau conservanți.

Sulfii sunt agenți antioxidanți utilizați, de obicei, pentru a stabiliza soluțiile injectabile de noradrenalină. Cu toate acestea, utilizarea sulfilor nu este lipsită de dezavantaje, deoarece prezența lor în formulările farmaceutice este asociată cu un risc crescut de apariție a reacțiilor alergice sau de sensibilizare.

50 Mai mult decât atât, sulfii într-o soluție apoasă au tendință de a interacționa cu adrenalina prin reacții de adiție. Aceste reacții sunt accelerate din cauza expunerii soluției la căldură, așa cum se întâmplă în procesul de sterilizare la temperatură înaltă a soluțiilor injectabile.

55 Pentru a depăși aceste probleme au fost adoptate procese pentru producerea soluțiilor injectabile de noradrenalină, care au profitat de tehnologii de ambalare în vid.

Cu toate acestea, tehnologiile disponibile s-au dovedit a fi nepotrivite, în special atunci când se aplică procedee, în care etapa finală de sterilizare a soluției se realizează la temperaturi înalte. De fapt, aceste condiții sporesc riscul de deteriorare a principiului

activ. Prezența oxigenului sau chiar a urmelor de metale în soluția injectabilă este suficientă pentru denaturarea noradrenalinei conținute în soluția apoasă.

Se cunoaște un procedeu de obținere a unei soluții injectabile conținând de la 0,04 până la 0,2 mg/ml de noradrenalină, procedeul include următoarele etape a)-e), unde în etapa b), pH-ul este ajustat la 3,1 și adăugarea de HCl nu este dezvăluită pentru reglarea pH-ului [1].

Se cunosc în general, procedee pentru prepararea soluțiilor injectabile de ingrediente active susceptibile la oxidare, cum ar fi noradrenalina, procedeul cuprinzând etapele de dizolvare a agentului în apă deoxigenată sau degazată, distribuind soluția într-un curent de azot, sterilizând soluția și ajustând pH-ul soluției [2].

Se cunosc, de asemenea, procedee pentru prepararea soluțiilor injectabile de noradrenalină, procedeele menționate include etape de dizolvare a catecolaminelor în apă deoxigenată sau degazată pentru a reduce oxidarea noradrenalinei [3, 4].

În prezent, există necesitatea unor tehnologii pentru producerea soluțiilor injectabile cu o concentrație redusă de noradrenalină pentru uz medical, care ar fi stabile și ușor de fabricat.

Unul din obiectele prezentei invenții asigură un procedeu de obținere a unei soluții injectabile de noradrenalină cu o concentrație redusă de ingredient activ, care este stabilă și asigură o complianță și un profil de siguranță îmbunătățite pentru pacient.

Un alt obiect al prezentei invenții asigură o soluție injectabilă cu o concentrație redusă de noradrenalină, care este foarte stabilă și nu conține agenți de conservare sau agenți alergici antioxidanți, cum ar fi sulfiți.

S-a constatat, că o soluție injectabilă de noradrenalină, în special stabilă, chiar și în absența conservanților și antioxidanților, se obține prin adoptarea unei combinații de condiții specifice în domeniul tehnologiei de producție farmaceutică.

Conform unui aspect general, invenția se referă la un procedeu de obținere a unei soluții injectabile cu o concentrație redusă de noradrenalină, care este foarte stabilă în absența unor agenți anti-oxidanți sau conservanți, astfel cum este definit în oricare dintre revendicările 1-8.

Conform acestui prim aspect, se asigură un procedeu de obținere a unei soluții injectabile cu o concentrație redusă de noradrenalină, care prevede următoarele etape:

a. dizolvarea noradrenalinei și opțional a unui excipient în apă deoxigenată sau degazată;

b. ajustarea pH soluției formate prin aditia acidului clorhidric până la o valoare în intervalul de 3,2-3,6;

c. filtrarea soluției de noradrenalină formate într-un curent de gaz inert;

d. distribuția soluției într-un curent de gaz inert;

e. sterilizarea soluției.

În procedeul, conform prezentei invenții, oxidarea noradrenalinei este prevenită semnificativ prin folosirea apei degazate sau deoxigenate, de obicei prin barbotarea sau suflarea unui curent de gaz inert și realizarea etapelor ulterioare în absența substanțială a aerului sau a oxigenului, prin utilizarea unui gaz inert.

Condițiile relatate anterior, combinate cu valori acide ale pH soluției de noradrenalină, selectate în intervalul de 3,2-3,6 în special 3,3-3,6 previn sau reduc semnificativ apariția oxidării și/sau racemizării noradrenalinei, prevenind, astfel, denaturarea ei și formarea izomerului dextrogir, care are o activitate terapeutică redusă.

S-a constatat, că în condițiile specifice ale procedeului, conform prezentei invenții, soluția de noradrenalina obținută are o stabilitate cel puțin egală cu cea a unei soluții injectabile de noradrenalină într-o concentrație egală, dar cu aditie de sulfiți, conform soluțiilor din stadiul anterior, evitând în același timp riscurile asociate cu utilizarea conservanților.

În plus, s-a constatat că racemizarea are loc la valori ale pH sub 3, fiind aproape absentă la valorile selectate, conform prezentei invenții. Pe de altă parte, s-a constatat, că incidența fenomenelor oxidative, care conduc la formarea produsului principal de degradare, adică arterenone, ridică valorile pH depășind 4.

Conform unui alt aspect, prezenta invenție se referă la o soluție injectabilă de noradrenalină care este stabilă, dar este lipsită în mod semnificativ de conservanți, agenți de complexare și/sau antioxidanți, așa cum este definit în oricare dintre revendicările 9-16.

În anumite realizări ale invenției noradrenalina reprezintă o bază de noradrenalină sau o sare farmaceutic acceptabilă de noradrenalină, cum ar fi tartrat sau bitartrat, sau bitartrat monohidrat de noradrenalină.

5 Conform unor variante de realizare, soluția de noradrenalină stabilă se obține prin procedeul descris mai sus.

Conform unor variante de realizare preferate, soluția injectabilă conține o concentrație redusă de noradrenalină de la 0,04 mg/ml până la 0,20 mg/ml.

10 Conform unui alt aspect, o soluție stabilă, injectabilă cu un conținut de noradrenalină de la 0,04 mg/ml până la 0,20 mg/ml este furnizată pentru utilizare în medicină, în special, pentru tratamentul colapsului circulator cardiac, în stările de șoc asociate cu rezistențe periferice scăzute sau pentru restabilirea și/sau menținerea nivelurilor fiziologice ale presiunii.

15 Conform unui alt aspect, se prevede o metodă pentru tratamentul colapsului circulator cardiac, în special în stările de șoc asociate cu rezistențe periferice scăzute sau pentru restabilirea și/sau menținerea nivelurilor fiziologice ale presiunii, metoda menționată cuprinzând administrarea unei cantități eficiente de soluție injectabilă de noradrenalină, care este stabilă, lipsită substanțial de conservanți și/sau antioxidanți, așa cum este definit în oricare dintre revendicările 9-16 anexate.

20 De obicei, soluția de noradrenalina stabilă, conform prezentei invenții, se administrează prin injecție intravenoasă sau intraarterială. În anumite variante de realizare se prevede o infuzie a unei cantități terapeutic active de soluție de noradrenalină stabilă, conform prezentei invenții.

25 A fost identificat un procedeu de obținere a soluțiilor injectabile de noradrenalină, în special în concentrații reduse, care sunt deosebit de stabile în absența antioxidanților, conservanților și/sau agenților de complexare.

Conform anumitor aspecte, invenția se referă la un procedeu de obținere a unei soluții injectabile de noradrenalină, în special cu un conținut de noradrenalină de 0,04 până la 0,20 mg/ml, care cuprinde următoarele etape:

30 a. dizolvarea noradrenalinei și opțional a unui excipient în apă deoxigenată sau degazată, obținând o soluție de noradrenalină;

b. ajustarea pH soluției de noradrenalină prin adăugarea unei soluții apoase de acid clorhidric până la o valoare de la 3,2 până la 3,6;

c. filtrarea soluției de noradrenalină formate într-un curent de gaz inert, de obicei, de azot;

35 d. distribuția soluției de noradrenalină din etapa c într-un curent de gaz inert, de obicei, de azot;

e. sterilizarea soluției de noradrenalină obținute în etapa c.

Conform unor variante de realizare a invenției, etapa de dizolvare include dizolvarea a 0,04 până la 0,20 mg de noradrenalină per ml de apă de infuzie.

40 De obicei, apa utilizată pentru a prepara soluția este degazată sau aerată, apă distilată, sterilă, apirogenă pentru uz farmaceutic.

Conform unor variante de realizare a prezentei invenții, apa deoxigenată sau degazată se obține prin suflarea sau barbotarea unui curent de gaz inert, de obicei, pe bază de azot sau un gaz nobil, cum ar fi argonul.

45 În procedeul conform invenției, pentru îndepărtarea oxigenului sau aerului în una sau în mai multe dintre etape și limitarea riscurilor de oxidare a noradrenalinei, conținute în soluția apoasă injectabilă, poate fi utilizat orice gaz inert, cum ar fi azot, argon și amestecuri ale acestora.

50 De obicei, în etapa a) noradrenalina și orice excipienți opționali se dizolvă în apă pentru preparate farmaceutice sterile, de exemplu, aerată sau degazată prin barbotarea sau suflarea unui gaz inert. Dizolvarea poate fi realizată într-un recipient inert potrivit, în care aerul sau oxigenul au fost îndepărtate prin trecerea unui gaz inert. În timpul dizolvării noradrenalinei în recipientul sau rezervorul pentru soluție poate fi suflat un gaz inert pentru a îndepărta orice oxigen rezidual.

55 Conform unor variante de realizare a prezentei invenții, după finalizarea procesului din etapa a) soluția injectabilă de noradrenalină formată are un conținut de oxigen rezidual egal sau mai mic de 100 ppb.

În etapa b) a procedurii menționat pH-ul soluției apoase de noradrenalină este ajustat fin în intervalul selectat de la 3,2 până la 3,6 de preferință într-un interval de la 3,3 până la

3,6 în special până când se atinge o valoare apropiată de 3,4 de exemplu, de obicei, prin adăugarea acidului clorhidric 1N pentru stabilizarea în continuare a soluției, reducerea degradării noradrenalinei. S-a verificat și într-adevăr valorile pH-ului soluției care depășesc 3,6 cauzează o creștere a formării arterenonei, în timp ce valorile pH sub 3,2 au o incidență

5 mai mare în apariția d-noradrenalinei.

S-a observat în mod surprinzător că, chiar și o variație mică sau ajustarea valorii pH-ului soluției injectabile de noradrenalină de la 3,1 până la 3,2 chiar mai mult și în special de la 3,1 până la 3,3 cauzează o reducere semnificativă sau absența racemizării noradrenalinei până la d-noradrenalină și o creștere a activității terapeutice, precum și a stabilității soluției injectabile.

10

Prin urmare, condițiile specifice ale procedurii, conform prezentei invenții, minimizează formarea arterenonei, produsului principal de degradare a noradrenalinei și enantiomerului d-noradrenalinei, care are o activitate terapeutică mai redusă.

Etapa c) de filtrare a procedurii se realizează prin trecerea soluției cu conținut de noradrenalină printr-un filtru de tipul celui pentru sterilizare. Trecerea soluției de noradrenalină prin filtru poate fi accelerată prin suflarea unui curent de gaz inert, care acționează ca un purtător.

15

Filtrele potrivite sunt cele utilizate în tehnologia farmaceutică pentru prepararea soluțiilor injectabile sterile.

20

În etapa d) soluția de noradrenalină se distribuie în containere potrivite, cum ar fi flacoane sau fiole depirogenate, de preferință, în prezența unui gaz inert, de obicei, azot, pentru a minimiza volumul de oxigen rezidual în spațiul deasupra nivelului de lichid în flaconul sigilat și pentru a preveni efectele oxidative care ar putea afecta stabilitatea soluției înseși.

25

Realizarea ambelor etape c) și d), respectiv, de filtrare și de umplere într-un curent de azot, îndeplinește scopul principal de a menține valorile oxigenului rezidual sau oxigenului liber în soluția injectabilă de noradrenalină la niveluri foarte reduse.

În unele realizări la sfârșitul etapei d) soluția injectabilă de noradrenalină obținută are un conținut de oxigen rezidual egal sau sub 100 ppb.

30

Etapa de sterilizare a soluției diluate de noradrenalină poate fi realizată prin încălzire, de obicei, la temperaturi de peste 100°C, într-un timp potrivit pentru sterilizare, de exemplu, egal sau depășind 15 min.

Surprinzător, după sterilizare timp de 15 min la 121°C soluția injectabilă de noradrenalină în concentrație redusă s-a dovedit a fi stabilă.

35

S-a constatat, că absența substanțială a aerului sau a oxigenului și corectarea pH-ului soluției la o valoare în intervalul de la 3,2 până la 3,6 în special aproape de 3,4 unități, crește stabilitatea soluției de noradrenalină, permițând stocarea ei la temperatura camerei pentru perioade lungi de timp, de până la 6 luni.

Conform unor aspecte ale invenției, etapele procesului de producere sunt realizate în medii sterile pentru a evita contaminarea bacteriană a soluției de noradrenalină.

40

Conform unui alt aspect al prezentei invenții, se prevede o soluție injectabilă de noradrenalină stabilă și lipsită semnificativ de conservanți și/sau antioxidanți, conținând opțional un excipient, în care concentrația de noradrenalină constituie de la 0,04 până la 0,2 mg/ml și pH este de la 3,2 până la 3,6.

45

În unele variante soluția injectabilă stabilă de noradrenalină este lipsită semnificativ de conservanți și/sau antioxidanți și concentrația noradrenalinei constituie de la 0,04 până la 0,2 mg/ml, iar valoarea pH este cuprinsă între 3,2 și 3,6, de preferință între 3,3 și 3,6.

În contextul invenției prin termenul "lipsită semnificativ de conservanți și/sau antioxidanți" se înțelege că conservanții și/sau antioxidanții, dacă și sunt prezenți, sunt prezenți ca impurități, de obicei într-o cantitate mai mică de 0,005% din greutate, determinată prin CLÎP-SM.

50

În unele variante de realizare soluția injectabilă de noradrenalină este lipsită de agenți antioxidanți și/sau conservanți.

De obicei, soluția stabilă, injectabilă este o soluție pe bază de apă și poate fi obținută printr-un procedeu, conform oricărei din variantele de realizare descrise anterior.

55

Conform unor variante de realizare, soluția injectabilă, conform invenției, conține un excipient, de obicei NaCl, în particular într-o concentrație de la 8,2 până la 8,6 mg/ml, de exemplu, egală cu 8,4 mg/ml.

Soluția injectabilă, conform invenției, are un conținut deosebit de redus de oxigen dizolvat în apă ca solvent, de obicei, mai puțin de 100 ppb.

Conform unor variante de realizare, soluția injectabilă stabilă de noradrenalină, conform prezentei invenții, conține mai puțin de 0,05% din greutate de arterenonă. Conform acestor și altor realizări ale invenției, soluția injectabilă stabilă de noradrenalină, conform prezentei invenții, are pH acid, valorile fiind selectate în intervalul de 3,2 până la 3,6 de preferință de 3,3 până la 3,6 și poate avea un conținut de enantiomer d-noradrenalină egal sau mai mic de 5% din greutate, în raport cu greutatea totală a ingredientului activ (noradrenalină într-una dintre formele sale active) prezent în soluție.

În unele realizări soluția injectabilă, conform prezentei invenții, are o valoare a pH de la 3,3 până la 3,6 și un conținut de enantiomer d-noradrenalină egal sau mai mic de 2% din greutate sau 1% din greutate în raport cu greutatea totală a noradrenalinei prezente în soluție.

Conform unor variante de realizare, noradrenalina conținută în soluția injectabilă este sub forma unei sări farmaceutic acceptabile, de exemplu, bitartrat.

Soluția injectabilă de noradrenalină are o stabilitate surprinzătoare, chiar și la temperaturi înalte. Studiile realizate privind stabilitatea la 40°C a soluției injectabile de cu noradrenalină, au relevat că, în aceste condiții de temperatură, stabilitatea durează cel puțin 3 luni.

Prin prezenta invenție se realizează o serie de avantaje semnificative, inclusiv o creștere surprinzătoare a stabilității soluțiilor injectabile cu o concentrație de 0,04 până la 0,2 mg/ml de noradrenalină și, în mod surprinzător, redusă de impurități, cu un pH de 3,2-3,6, în particular de la 3,3 până la 3,6, ceea ce determină o creștere semnificativă a profilului de siguranță a produselor.

În plus, soluția cu o concentrație redusă de noradrenalină este surprinzător de stabilă la temperatura camerei timp de cel puțin 6 luni.

De obicei, cu soluții injectabile cu o concentrație redusă de noradrenalină, conform prezentei invenții, sunt umplute containere sterile, cum ar fi flacoane sau fiole, într-o atmosferă modificată, de exemplu, în prezența unui gaz inert, care conține în general, azot și/sau argon.

Conform unui alt aspect, prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică, care conține noradrenalină într-o cantitate de 0,04 până la 0,2 mg/ml, obținută printr-un procedeu, conform oricărei din variantele de realizare descrise anterior, și un purtător și/sau un excipient farmaceutic acceptabil.

Purtătorii și excipienții farmaceutic acceptabili includ substanțe utilizate de obicei în tehnicile de producție ale dispozitivelor medicale și farmaceutice.

Prezenta invenție este descrisă în continuare, cu referire la următoarele exemple, care sunt prezentate doar în scop ilustrativ și nu trebuie interpretate ca limitând prezenta invenție.

40

EXEMPLUL 1

Au fost studiate 4 soluții diluate de noradrenalină de diferite concentrații:

- soluție diluată cu conținut de 0,04 mg/ml (2 mg/50 ml) de noradrenalină,
- soluție diluată cu conținut de 0,06 mg/ml (3 mg/50 ml) de noradrenalină,
- 45 soluție diluată cu conținut de 0,12 mg/ml (6 mg/50 ml) de noradrenalină,
- soluție diluată cu conținut de 0,20 mg/ml (10 mg/50 ml) de noradrenalină.

Soluțiile de noradrenalină au fost preparate folosind apă deoxigenată prin nitrificare (oxigen rezidual <100 ppb).

Soluțiile de noradrenalină au fost obținute printr-un procedeu care implică următoarele etape schematice:

- a) dizolvarea principiului activ și excipienților în apă deoxigenată prin degazare într-un curent de azot;
- b) filtrarea soluției într-un curent de azot;
- c) distribuirea soluției într-un curent de azot,
- 55 d) sterilizarea fiolelor la 121°C timp de 15 min.

După încărcarea blenderului, apa pentru injecții a fost degazată prin fierbere și apoi răcire la 25°C. S-a adăugat clorură de sodiu și bitartrat de noradrenalină în această ordine. Soluția a continuat să se agite, menținând o suflare constantă de azot, timp de 10 min.

Peste 10 min valoarea pH soluției s-a măsurat și s-a corectat cu acid clorhidric 1 N, până când s-a atins valoarea de 3,4 unități, în orice caz, în intervalul de 3,2 - 3,6.

	2mg/50ml	3mg/50ml	6mg/50ml	10mg/50ml
pH	3,4	3,5	3,4	3,5

- 5 Soluția s-a filtrat sub presiune de azot într-un curent de azot și s-a distribuit în flacoane de sticlă transparentă de 50 ml. Flacoanele s-au sterilizat apoi în autoclavă în condiții Overkill (121°C timp de 15 min).

Testele realizate cu conținutul flacoanelor după sterilizare au prezentat următoarele rezultate:

	2mg/50ml	3mg/50ml	6mg/50ml	10mg/50ml
Culoare și transparență	In conformitate	In conformitate	In conformitate	In conformitate
pH soluției	3,4	3,5	3,4	3,5
Titrul noradrenalinei (CLIP)	99,3%	99,2%	98,8%	98,7%
Titrul arterenonei (CLIP)	Nu detectează se	Nu detectează se	Nu detectează se	< 0,05%
Titrul impurităților (CLIP)	Nu detectează se	Nu detectează se	< 0,05%	< 0,05%

10

EXEMPLUL 2

Stabilitatea soluțiilor cu conținut de noradrenalină diluată

Stabilitate: 4 loturi cu o concentrație de noradrenalină de 0,04 mg/ml, 0,06 mg/ml, 0,12 mg/ml, 0,20 mg/ml, respectiv, au fost plasate la temperatura de 25°C și 40°C.

- 15 Peste 6 luni la 25°C și peste 3 luni la 40°C soluțiile au rămas neschimbate din punct de vedere fizico-chimic.

Titrul de noradrenalină s-a menținut peste 90%. Impuritatea cu arterenonă s-a menținut sub 0,2%, iar totalul de alte impurități nu depășea 0,5%. Concentrația de enantiomer s-a menținut sub 10%.

20

EXEMPLUL 3

Soluții injectabile cu concentrație redusă de noradrenalină

Noradrenalină 0,04 mg/ml	Pro 1 ml	Pro 50 ml
Bitartrat de noradrenalină	0,08* mg	4,00* mg
Clorură de sodiu	8,4 mg	420,0 mg
Acid clorhidric	q.s. până la pH 3,3-3,6	q.s. până la pH 3,3-3,6
Apă pentru injecții	până la 1 ml	până la 50 ml

* Corespunzător la 0,04 mg și 2,00 mg, respectiv, de bază de noradrenalină

25

30

EXEMPLUL 4

Soluții injectabile cu concentrație redusă de noradrenalină

Noradrenalină 0,06 mg/ml	Pro 1 ml	Pro 50 ml
Bitartrat de noradrenalină	0,12* mg	6,00* mg
Clorură de sodiu	8,4 mg	420,0 mg
Acid clorhidric	q.s. până la pH 3,2-3,6	q.s. până la pH 3,2-3,6
Apă pentru injecții	până la 1 ml	până la 50 ml

* Corespunzător la 0,06 mg și 3,00 mg, respectiv, de bază de noradrenalină

5

EXEMPLUL 5

Soluții injectabile cu concentrație redusă de noradrenalină

Noradrenalină 0,12 mg/ml	Pro 1 ml	Pro 50 ml
Bitartrat de noradrenalină	0,24* mg	12,0* mg
Clorură de sodiu	8,4 mg	420,0
Acid clorhidric	q.s. până la pH 3,2-3,6	q.s. până la pH 3,2-3,6
Apă pentru injecții	până la 1 ml	până la 50 ml

* Corespunzător la 0,12 mg și 6,00 mg, respectiv, de bază de noradrenalină

10

EXEMPLUL 6

Soluții injectabile cu concentrație redusă de noradrenalină

Noradrenalină 0,2 mg/ml	Pro 1 ml	Pro 50 ml
Bitartrat de noradrenalină	0,40* mg	20,0* mg
Clorură de sodiu	8,4 mg	420,0
Acid clorhidric	q.s. până la pH 3,3-3,6	q.s. până la pH 3,3-3,6
Apă pentru injecții	până la 1 ml	până la 50 ml

* Corespunzător la 0,20 mg și 10,0 mg, respectiv, de bază de noradrenalină

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. US 2005/070613 A1 2005.03.31
2. US 2004/054012 A1 2004.03.18
3. FR 2880807 A1 2006.07.21
4. Parry T.J. et al. Physical and chemical considerations in the in vitro calibration of microdialysis probes for biogenic amine neurotransmitters and metabolites. *Journal of Neuroscience Methods*, Elsevier Science Publisher B. V., Amsterdam NL, vol. 32, no. 3, 1990.07.01, p. 175-183

(57) Revendicări:

1. Procedeu de obținere a unei soluții stabile, injectabile conținând de la 0,04 până la 0,20 mg/ml de noradrenalină, caracterizat prin includerea următoarelor etape:
 - a) dizolvarea noradrenalinei și opțional a unui excipient în apă deoxigenată sau degazată pentru a obține o concentrație de noradrenalină de la 0,04 până la 0,20 mg/ml;
 - b) ajustarea pH soluției rezultate prin adăugarea acidului clorhidric până la o valoare în intervalul de la 3,2 până la 3,6;
 - c) filtrarea soluției de noradrenalină formată într-un curent de gaz inert;
 - d) distribuirea soluției de noradrenalină într-un curent de gaz inert;
 - e) sterilizarea soluției de noradrenalină.
2. Procedeu, conform revendicării 1, în care apa deoxigenată sau degazată se obține prin suflarea sau barbotarea unui curent de gaz inert.
3. Procedeu, conform revendicării 2, în care apa deoxigenată prin suflarea sau barbotarea unui curent de gaz inert are un conținut de oxigen sub 100 ppb.
4. Procedeu, conform oricărei din revendicările 1-3, în care gazul inert menționat se selectează dintre azot, argon sau un amestec al acestora.
5. Procedeu, conform oricărei din revendicările 1-4, în care în etapa b valoarea pH este în intervalul de 3,3 până la 3,6.
6. Procedeu, conform oricărei din revendicările 1-5, în care excipientul dizolvat în etapa a) reprezintă clorură de sodiu.
7. Procedeu, conform oricărei din revendicările 1-6, în care etapa a) cuprinde agitarea soluției de noradrenalină într-un curent de azot.
8. Procedeu, conform oricărei din revendicările 1-7, în care sterilizarea în etapa e) se efectuează sub încălzire.
9. Soluție stabilă injectabilă de noradrenalină cu o cantitate de conservanți și/sau agenți antioxidanți sub 0,005% din greutate, în care solventul reprezintă apă degazată sau deaerată, concentrația de noradrenalină constituie de la 0,04 până la 0,2 mg/ml și pH se ajustează de la 3,2 până la 3,6 cu acid clorhidric.
10. Soluție injectabilă stabilă de noradrenalină, conform revendicării 9, în care valoarea pH este în intervalul de 3,3 până la 3,6.
11. Soluție injectabilă stabilă de noradrenalină, conform revendicării 9 sau 10, obținută printr-un procedeu, conform oricărei din revendicările 1-8.
12. Soluție injectabilă stabilă de noradrenalină, conform oricărei din revendicările 9-11, care conține suplimentar un excipient.
13. Soluție injectabilă stabilă de noradrenalină, conform revendicării 12, în care excipientul reprezintă clorură de sodiu.
14. Soluție injectabilă stabilă de noradrenalină, conform oricărei din revendicările 9-13, în care oxigenul dizolvat în aceasta ca impuritate are un conținut mai mic de 100 ppb.
15. Soluție injectabilă stabilă de noradrenalină, conform oricărei din revendicările 9-13, care este liberă de agenți de antioxidare și conservanți.
16. Soluție stabilă injectabilă de noradrenalină, conform oricărei din revendicările 9-15, pentru utilizare în tratamentul colapsului circulator cardiac, în stările de șoc asociate cu rezistențe periferice scăzute sau pentru a restabili și/sau a menține nivelurile fiziologice ale presiunii.

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2016 0103		(32) Data de prioritate recunoscută: 2014.02.27
(22) Data depozit: 2015.02.26		Raport de documentare internațională: ☒ da
(71) Solicitant: SINTETICA S.A., CH		
(54) Titlul: Procedeu de obținere a unei soluții stabile injectabile cu concentrație redusă de noradrenalină		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: <i>A61K 9/08</i> (2006.01) <i>A61K 31/137</i> (2006.01) <i>A61K 47/02</i> (2006.01) <i>A61P 25/02</i> (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): Int.Cl: <i>A61K 9/08</i> (2006.01) <i>A61K 31/137</i> (2006.01) <i>A61K 47/02</i> (2006.01) <i>A61P 25/02</i> (2006.01) noradrenalină, catecolamine "Worldwide" (Espacenet): Int.Cl: <i>A61K 9/08</i> (2006.01) <i>A61K 31/137</i> (2006.01) <i>A61K 47/02</i> (2006.01) <i>A61P 25/02</i> (2006.01) noradrenaline, catecholamine EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: <i>A61K 9/08</i> (2006.01) <i>A61K 31/137</i> (2006.01) <i>A61K 47/02</i> (2006.01) <i>A61P 25/02</i> (2006.01) норадреналина, катехоламины Patsearch Int.Cl: <i>A61K 9/08</i> (2006.01) <i>A61K 31/137</i> (2006.01) <i>A61K 47/02</i> (2006.01) <i>A61P 25/02</i> (2006.01) норадреналина, катехоламины		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este	Numărul revendicării

	cazul, indicarea pasajelor pertinente	vizate
A,D,C	US 2005/070613 A1 2005.03.31	1-16
A,D	US 2004/054012 A1 2004.03.18	1-16
A,D	FR 2880807 A1 2006.07.21	1-16
A,D	Parry T.J. et al. Physical and chemical considerations in the in vitro calibration of microdialysis probes for biogenic amine neurotransmitters and metabolites. Journal of Neuroscience Methods, Elsevier Science Publisher B. V., Amsterdam NL, vol. 32, no. 3, 1990.07.01, p. 175-183	1-16

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării 2019.03.14

Examinator GROSU Petru

