

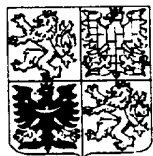
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 249

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLŮVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **217-95**

(22) Přihlášeno: **15. 07. 93**

(30) Právo přednosti:
28. 07. 92 JP 92/201203

(40) Zveřejněno: **18. 10. 95**
(Věstník č. 10/95)

(47) Uděleno: **06. 08. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14. 10. 98**
(Věstník č. 10/98)

(86) PCT číslo: **PCT/JP93/00998**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 94/02141**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/44

A 61 K 31/41

A 61 K 9/08

(73) Majitel patentu:

ASTRA AKTIEBOLAG, Sodertalje, SE;
YOSHOTOMI PHARMACEUTICAL
INDUSTRIES, Osaka, JP;

(72) Původce vynálezu:

Nakanishi Shigeo, Osaka, JP;
Tominaga Tetsuo, Hyogo, JP;
Yamanaka Iwao, Osaka, JP;
Higo Takashi, Osaka, JP;
Shibata Toshiyuki, Oita, JP;

(74) Zástupce:

Koreček Ivan JUDr., Na baště sv. Jiří 9,
Praha 6, 16000;

(54) Název vynálezu:

**Vstříkovatelný roztok s protivředovým
působením a kit ho obsahující**

(57) Anotace:

Vstříkovatelný roztok s protivředovým působením, obsahující 2-/(2-pyridyl)methylsulfinyl/benzimidazolovou sloučeninu nebo její sůl a vodné rozpouštědlo, přičemž hodnota pH je alespoň 9,5 a nejvýše 11,5, nevyvolává hemolýzu a místní podráždění. Kit vstříkovatelného roztoku, obsahující lyofilizovaný produkt z alkalického vodného roztoku 2-/(2-pyridyl)methylsulfinyl/benzimidazolové sloučeniny nebo její soli a vodné rozpouštědlo, přičemž hodnota pH je alespoň 9,5 a nejvýše 11,5.

CZ 284 249 B6

Vstřikovatelný roztok s protivředovým působením a kit ho obsahujícíOblast techniky

5

Vynález se týká vstřikovatelného roztoku s protivředovým působením, obsahujícího 2-/(2-pyridyl)methylsulfinyl/benzimidazolovou sloučeninu nebo její sůl, zvláště sodnou sůl omeprazolu, a kitu, obsahujícího tento roztok a používaného v klinické oblasti.

10

Dosavadní stav techniky

15

2-/(2-Pyridyl)methylsulfinyl/benzimidazolové sloučeniny, jako je omeprazol nebo lansoprazol, jsou silnými prostředky, působícími proti vředům, a jsou používány jako farmaceutické prostředky pro orální podávání. Kromě toho nedávno byly vyvinuty vstřikovatelné roztoky s jejich obsahem.

20

Jsou známy vstřikovatelné roztoky omeprazolu, připravované rozpuštěním sodné soli omeprazolu ve sterilizované vodě, filtrací a lyofilizací roztoku za vzniku lyofilizovaného produktu a potom rozpuštěním lyofilizovaného produktu ve směsi polyethylenglykolu 400 pro injekce, dihydrogenfosforečnanu sodného a sterilizované vody (japonská zveřejněná přihláška vynálezu bez průzkumu č. 167 587/1984).

25

Také jsou známy vstřikovatelné roztoky, které se připravují rozpuštěním lyofilizovaného produktu z alkalického vodného roztoku 2-/(2-pyridyl)methylsulfinyl/benzimidazolové sloučeniny, jež má protivředový účinek, jako lansoprazolu, se směsí (a) kyseliny a (b) alespoň jedné látky ze souboru ethanol, propylenglykol a polyethylenglykol (japonská zveřejněná přihláška vynálezu bez průzkumu č. 138 213/1990).

30

Obecně je výhodná hodnota pH vstřikovatelného roztoku 4 až 8, přičemž hodnota pH nad 9 je pravděpodobně příčinou hemolýzy a místního podráždění.

35

V případě 2-/(2-pyridyl)methylsulfinyl/benzimidazolové sloučeniny nebo její soli, které se dále též označují jako "benzimidazolová sloučenina nebo její sůl", představované sodnou solí omeprazolu, se projevuje rozpustnost ve vodě v úrovni dovolující tvorbu prostředku v alkalické oblasti od hodnoty pH 9,5 do vyšších hodnot, zatímco se ukazuje mimořádně nízká rozpustnost ve vodě při hodnotě pH, která není vyšší než 9, takže zpracování na prostředek je v takovém případě velmi obtížné.

40

I když benzimidazolová sloučenina nebo její sůl jsou stabilní v alkalickém rozmezí, vzniká problém v tom, že jejich stabilita klesá se snižujícími se hodnotami pH.

45

Z tohoto důvodu se používá v obvyklých vstřikovatelných roztocích benzimidazolové sloučeniny nebo její soli, jako je sodná sůl omeprazolu, přidávání kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, nebo dihydrogenfosforečnanu sodného k roztoku, aby se udržela hodnota pH od neutrální do slabě kyselé a přistupuje se k dalšímu přidání nevodného rozpouštědla, jako je polyethylenglykol, ethanol nebo propylenglykol, za účelem dosažení určité úrovně rozpustnosti při takovém rozmezí hodnot pH.

50

Tyto vstřikovatelné roztoky však přece jen vytvářejí problémy s místním podrážděním a hemolýzou, které jsou způsobeny přidáním nevodného rozpouštědla k roztoku pro rozpouštění.

Podstata vynálezu

Vstříkovatelný roztok s protivředovým působením spočívá podle vynálezu v tom, že obsahuje 2-/(2-pyridyl)methylsulfanyl/benzimidazolovou sloučeninu nebo její sůl a vodné rozpouštědlo, přičemž hodnota pH je alespoň 9,5 a nejvýše 11,5. Takové vstříkovatelné roztoky mají menší rozsah vedlejších účinků, jako je hemolýza a menší místní podráždění bez ohledu na vysokou hodnotu pH od 9,5 do 11,5, a dovolují snadnou přípravu léku.

Vynálezem je také kit vstříkovatelného roztoku, který spočívá v tom, že obsahuje lyofilizovaný produkt z alkalického vodného roztoku 2-/(2-pyridyl)methylsulfanyl/benzimidazolové sloučeniny nebo její soli a vodné rozpouštědlo, přičemž hodnota pH je alespoň 9,5 a nejvýše 11,5.

Jakožto 2-/(2-pyridyl)methylsulfanyl/benzimidazolové sloučeniny s protivředovým účinkem, kterých se podle vynálezu používá, se příkladně uvádějí sloučeniny, popsané v japonských přihláškách vynálezu, zveřejněných bez průzkumu číslo 62 275/1977, 1417/1979, 53 406/1982, 135 881/1983, 192 880/1983, 181 277/1984 a 50 978/1986, kterými jsou omeprazol (chemickým názvem 2-/2-(3,5-dimethyl-4-methoxy)pyridyl)methylsulfanyl/(5-methoxy)benzimidazol a lansoprazol (chemickým názvem 2-/2(3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridyl)methylsulfanyl/benzimidazol).

Jako soli těchto benzimidazolových sloučenin přicházejí v úvahu například soli alkalických kovů, jako sodná sůl nebo draselná sůl, nebo soli kovů alkalických zemin, jako vápenatá sůl nebo hořečnatá sůl.

S ohledem na rozpustnost je pro tento vynález výhodné používat sůl benzimidazolové sloučeniny.

Vstříkovatelný roztok (označovaný nadále také jako "injekce") podle vynálezu má hodnotu pH, která není menší než 9,5 a není větší než 11,5, výhodně není menší než 10 a není větší než 11. Pokud je hodnota pH menší než 9,5, benzimidazolová sloučenina nebo její sůl není dostatečně rozpuštěna ve vodném roztoku a projevuje malou stabilitu, zatímco pokud je hodnota pH větší než 11,5, významně se projevuje hemolytické chování a místní podráždění.

Podle vynálezu se injekce benzimidazolové sloučeniny nebo její soli může připravit rozpuštěním benzimidazolové sloučeniny nebo její soli například ve vodě pro injekce v přítomnosti silné alkalické sloučeniny, jako je hydroxid sodný nebo draselný, uhličitan sodný nebo L-arginin, pro získání alkalického vodného roztoku s hodnotou pH, která není menší než 10,5 a není větší než 12,5, výhodně není menší než 11 a není větší než 12. Alkalický vodný roztok může obsahovat mannitol, glycin, sorbitol, inositol a podobné látky pro lepší tvorbu lyofilizovaného produktu.

Benzimidazolová sloučenina je obsažena v tomto alkalickém vodném roztoku v množství 1 až 50 mg/ml, výhodně 5 až 40 mg/ml, vztaženo na základní volnou sloučeninu.

Potom se tento alkalický vodný roztok filtruje pro sterilizaci a dává se do lékovek o objemu 0,5 až 10 ml. Poté, co se popřípadě zavede plyný dusík, se roztok lyofilizuje způsobem o sobě známým. Lyofilizovaným produktem, takto získaným, je složka a), kterou je lyofilizovaný produkt z alkalického vodného roztoku 2-/(2-pyridyl)methylsulfanyl/benzimidazolových sloučenin nebo jejich soli, mající protivředový účinek, vhodný pro kit podle vynálezu.

Injekce se mohou připravit rozpuštěním lyofilizovaného produktu, takto získaného, ve vodném rozpouštědle, přidaném bez nevodného rozpouštědla, například ve fyziologickém roztoku (roztok chloridu sodného), ve vodném 5% roztoku glukózy, nebo v destilované vodě pro injekce. Toto vodné rozpouštědlo odpovídá složce b), kterou je vodné rozpouštědlo, přidané bez nevodného

rozpouštědla a které má být obsaženo v injekčním kitu podle tohoto vynálezu.

Injekce podle vynálezu se může používat například ve formě kapací infuze, intravenózní, intramuskulární nebo subkutánní injekce. Koncentrace benzimidazolové sloučeniny v injekci podle vynálezu se může měnit v závislosti na cestě podání a obecně je 0,05 až 10 mg/ml, výhodně 0,1 až 5 mg/ml, vztaženo na základní volnou bázi. Benzimidazolová sloučenina v injekci podle vynálezu se podává dospělým v množství 10 100 mg volné sloučeniny za den, v jediné dávce až v dávce rozdělené na třikrát, v závislosti například na příznacích, projevujících se u pacientů.

Vynález blíže objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Procenta jsou míněna hmotnostně, pokud není uvedeno jinak.

15 Příklady provedení vynálezu

Experimentální příklad 1

20 Testovaný prostředek

1. Prostředek získaný v příkladu 1 se uvádí dále.

Testovací metoda

25

1. Test hemolýzy

Hemolýza se ohodnotí Akaishiovou metodou za použití veškeré krve králíka. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

30

2. Test místního podráždění

Místní podráždění se hodnotí porovnáním oblasti odumřelé svalové tkáně v místě injekce u 3 králíků za dva dny po podání 1 ml testovaného prostředku intramuskulární injekcí. Králíkům se též podá 1 ml fyziologického roztoku chloridu sodného nebo 1 ml 1,7% roztoku kyseliny octové ve formě intramuskulární injekce.

35

Výsledky jsou shrnuty v tabulce 2.

40 Výsledky testů

Tabulka 1

45 Testovaný prostředek	Hodnota pH	Hemolýza
příklad 1	10,5	nepozoruje se

Tabulka 2

	Testovaný prostředek	Hodnota pH	Odumřelá oblast (mm ²)
	příklad 1	10,5	63
5	1,7% roztok kyseliny octové (pozitivní srovnávací roztok)	-	398
10	fyziologický roztok chloridu sodného (negativní srovnávací roztok)	-	31
	(průměry dosažené u 3 králíků)		

Prostředky podle tohoto vynálezu jsou vhodné jako injekce, protože nejsou příčinou hemolýzy navzdory vysoké hodnotě pH a způsobují menší místní podráždění.

Příklad 1

2,3 ml 1-normálního roztoku hydroxidu sodného se přidá k 21,3 g sodné soli omeprazolu (odpovídá 20 g omeprazolu) a nato se přidá voda pro injekce, k úpravě hodnoty pH na 11,5 a dosažení celkové hmotnosti 1 kg.

Po filtraci a sterilizaci se tento alkalický vodný roztok dává do lékovek o objemu 10 ml, v množství 2 g. Do hrdla lékovek se z poloviny vloží kaučuková zátka a vzduch se nahradí dusíkem. Lyofilizací, prováděnou obvyklým způsobem, a rozpuštěním získaného lyofilizovaného produktu v 10 ml fyziologického roztoku chloridu sodného se dostane omeprazolová injekce (s obsahem 4 mg volné sloučeniny na ml).

Průmyslová využitelnost

Vstřikovatelný roztok s protivředovým působením, obsahující 2-/(2-pyridyl)methylsulfinyl/-benzimidazolovou sloučeninu nebo její sůl a vodné rozpouštědlo, přičemž hodnota pH je alespoň 9,5 a nejvýše 11,5, vhodný pro výrobu kitů pro přímé použití.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Vstřikovatelný roztok s protivředovým působením, **vyznačující se tím**, že obsahuje 2-/(2-pyridyl)methylsulfinyl/-benzimidazolovou sloučeninu nebo její sůl a vodné rozpouštědlo, přičemž hodnota pH je alespoň 9,5 a nejvýše 11,5.

2. Vstřikovatelný roztok podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jako 2-/(2-pyridyl)methylsulfinyl/-benzimidazolovou sloučeninu nebo její sůl obsahuje sodnou sůl omeprazolu.

3. Způsob přípravy vstřikovatelného roztoku podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se lyofilizovaný produkt z alkalického vodného roztoku 2-/(2-pyridyl)methylsulfinyl/-benzimidazolové sloučeniny nebo její soli s protivředovou aktivitou rozpouští ve vodném rozpouštědle a po rozpuštění se hodnota pH nastaví na 9,5 až 11,5.

4. Kit vstřikovatelného roztoku podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje lyofilizovaný produkt z alkalického vodného roztoku 2-/(2-pyridyl)methylsulfinyl/benzimidazolové sloučeniny nebo její soli a vodné rozpouštědlo, přičemž hodnota pH je alespoň 9,5
5 a nejvýše 11,5.

5. Kit vstřikovatelného roztoku podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako 2-/(2-pyridyl)methylsulfinyl/benzimidazolovou sloučeninu nebo její sůl sodnou sůl omeprazolu.
10

15

Konec dokumentu
