



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 224 499** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 J 1/05, 1/14, A 61 L**
33/14, A 61 K 38/02

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ
ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2001104425/15 , 24.08.1999
(24) Дата начала действия патента: 24.08.1999
(30) Приоритет: 01.09.1998 SE 9802938-2
(43) Дата публикации заявки: 20.02.2003
(46) Дата публикации: 27.02.2004
(56) Ссылки: WO 93/11152 A, 25.03.1997. WO 93/33216 A, 24.10.1996. RU 2104701 C1, 20.02.1998. RU 94032143 A1, 20.08.1996. RU 94006023 A1, 20.04.1996.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 01.04.2001
(86) Заявка РСТ: SE 99/01440 (24.08.1999)
(87) Публикация РСТ: WO 00/12043 (09.03.2000)
(98) Адрес для переписки: 193036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ", пат.пов. Поликарпову А.В.

(72) Изобретатель: ЛУНДГРЕН Анна (SE), СУНДГРЕН Матс (SE)
(73) Патентообладатель: АстраЗенека АБ (SE)
(74) Патентный поверенный: Поликарпов Александр Викторович

(54) **ПОВЫШЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ**

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к первичной упаковке, содержащей ингибитор тромбина с низкой молекулярной массой на пептидной основе, при этом упаковка герметично закрыта каучуковой

пробкой или поршнем, содержащим бромбутилкаучук, а также к способу производства указанной первичной упаковки. Изобретение обеспечивает повышение стабильности ингибиторов тромбина. 3 с. и 15 з.п.ф-лы, 18 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 224 499** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 J 1/05, 1/14, A 61 L**
33/14, A 61 K 38/02

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001104425/15 ,
24.08.1999
(24) Effective date for property rights: 24.08.1999
(30) Priority: 01.09.1998 SE 9802938-2
(43) Application published: 20.02.2003
(46) Date of publication: 27.02.2004
(85) Commencement of national phase: 01.04.2001
(86) PCT application:
SE 99/01440 (24.08.1999)
(87) PCT publication:
WO 00/12043 (09.03.2000)
(98) Mail address:
193036, Sankt-Peterburg, a/ja 24,
"NEVINPAT", pat.pov. Polikarpovu A.V.

(72) Inventor: LUNDGREN Anna (SE),
SUNDGREN Mats (SE)
(73) Proprietor:
AstraZeneca AB (SE)
(74) Representative:
Polikarpov Aleksandr Viktorovich

(54) **INCREASED STABILITY OF SOLUTIONS FOR INJECTIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: the present innovation deals with primary packaging containing thrombin inhibitor of low molecular weight upon peptide foundation, moreover, packaging is hermetically sealed with either rubber cork or plunger

containing bromobutyl rubber, and, also, with the method for manufacturing the present primary packaging. The innovation provides increased stability of thrombin inhibitors. EFFECT: higher efficiency. 18 cl, 3 ex, 18 tbl

RU 2 224 499 C2

RU 2 224 499 C2

Текст описания в факсимильном виде (см. графическую часть)ы

Формула изобретения:

1. Первичная упаковка, содержащая водный раствор для парентерального введения, включающий раствор ингибитора тромбина с низкой молекулярной массой на пептидной основе или его соли, имеющий рН в интервале от 3 до 8, при этом первичная упаковка герметично закрыта каучуковой пробкой или поршнем, содержащими бромбутилкаучук.

2. Первичная упаковка по п.1, где первичная упаковка представляет собой флакон.

3. Первичная упаковка по п.1, где первичная упаковка представляет собой бутылку.

4. Первичная упаковка по п.1, где первичная упаковка представляет собой картридж.

5. Первичная упаковка по п.1, где первичная упаковка представляет собой предварительно наполненный шприц.

6. Первичная упаковка по любому из пп.1-5, где раствором является раствор NaCl.

7. Первичная упаковка по любому из пп.1-6, где раствор дополнительно включает гидрокси-пропил- β -циклодекстрин.

8. Первичная упаковка по любому из пп.1-7, где концентрация ингибитора тромбина в растворе находится в интервале 0,001-100 мг/мл, предпочтительно 2,5-20 мг/мл.

9. Первичная упаковка по любому из пп.1-8, где рН раствора находится в интервале 3-8.

10. Первичная упаковка по п.9, где рН раствора составляет около 5.

11. Первичная упаковка по любому из пп.1-10, где ингибитор тромбина представляет собой мелагатран.

12. Первичная упаковка по любому из пп.1-11, где ингибитор тромбина в растворе представляет собой иногатран.

13. Первичная упаковка по любому из пп.1-12, где ингибитор тромбина в растворе представляет собой глицин, N-[1-циклогексил-2-[2-[[[4-[(гидроксиимино)а минометил]-фенил]метил]амино]-карбонил]-1 -азетидинил]-2-оксоэтил], сложный этиловый эфир, [S-(R*,S*)]-.

14. Первичная упаковка по любому из пп.1-13, где бромбутилкаучуковый материал соответствует сорту РН 4023/53 или состоит из материала этого сорта.

15. Первичная упаковка по любому из пп.1-13, где бромбутилкаучуковый материал соответствует сорту W 4416/50 или состоит из материала этого сорта.

16. Первичная упаковка по любому из пп.1-13, где бромбутилкаучуковый материал соответствует сорту FM 257 или состоит из материала этого сорта.

17. Каучуковая пробка или поршень, содержащие бромбутилкаучук для герметичного закрывания первичной упаковки, такой, как флакон, бутылка, картридж или предварительно наполненный шприц, содержащей ингибитор тромбина с низкой молекулярной массой на пептидной основе в водном растворе.

18. Способ производства первичной упаковки по п.1, включающий операции растворения в водном растворе ингибитора тромбина с низкой молекулярной массой на пептидной основе, приведения рН раствора к интервалу от 3 до 8, возможного добавления циклодекстрина или его производного, стерильной фильтрации раствора и заполнения им первичной упаковки, которую затем герметично закрывают каучуковой пробкой или поршнем, содержащими бромбутилкаучук.

RU 2 2 2 4 4 9 9 C 2

RU 2 2 2 4 4 9 9 C 2

Область изобретения

Данное изобретение относится к растворам ингибиторов тромбина с низкой молекулярной массой, хранимых в первичных упаковках, содержащих каучуковые компоненты, таких как флаконы, бутылки, картриджи и предварительно наполненные шприцы. Изобретение также относится к медицинскому использованию хранимых подобным образом растворов ингибиторов тромбина.

Предпосылки изобретения

Растворы для парентерального употребления фармацевтически активных веществ обычно хранят в первичных упаковках, таких как флаконы, бутылки, картриджи или в предварительно наполненные шприцы. Первичные упаковки герметично закрывают каучуковой пробкой или поршнем. Обычно используемый каучуковый материал содержит хлорбутил. Растворы ингибиторов тромбина с низкой молекулярной массой, хранимых во флаконах, бутылках, картриджах и предварительно заполненных шприцах, герметично закрытых каучуковой пробкой или поршнем, содержащим хлорбутилкаучук, испытывают повышенную деградацию, приводящую к сокращенному сроку хранения.

Описание изобретения

В настоящее время было неожиданно обнаружено, что стабильность ингибиторов тромбина с низкой молекулярной массой в растворе можно значительно повысить путем применения каучукового материала, содержащего бромбутил вместо хлорбутила.

Согласно данному изобретению предложена первичная упаковка, такая как флакон, бутылка, картридж или предварительно наполненный шприц, содержащая раствор ингибитора тромбина с низкой молекулярной массой для парентеральной инъекции, герметично закрытая каучуковой пробкой или поршнем, содержащим бромбутилкаучук вместо хлорбутилкаучука.

Затем, согласно данному изобретению, предложено медицинское применение растворов такого ингибитора тромбина, или растворов солей такого ингибитора тромбина, хранимых в первичной упаковке, как указано выше, герметично закрытой бромбутиловыми пробками или поршнями.

Затем, согласно данному изобретению, предложен водный раствор для парентерального введения, включающий ингибитор тромбина с низкой молекулярной массой на пептидной основе или его соль, имеющий pH в интервале от 3 до 8, предпочтительно pH около 5, и хранимый в первичной упаковке, такой как флакон, бутылка, картридж или предварительно наполненный шприц, герметично закрытой каучуковыми пробками или поршнями, содержащими бромбутил.

Ингибиторы тромбина, о которых идет речь в данной заявке, это ингибиторы тромбина с низкой молекулярной массой на пептидной основе. Термин «ингибиторы тромбина с низкой молекулярной массой на пептидной основе» будет проще понять специалисту как ингибиторы тромбина, имеющие от одной до четырех пептидных связей, и/или с молекулярную массу ниже 1000, и включает ингибиторы, описанные общим образом и, более специально, особенно в обзорной статье Claesson в Blood Coagul. Fibrin. (1994) 5, 411, также как и предложенные в US патенте № 4346078; международных заявках на патент WO 97/23499, WO 97/02284, WO 97/46577, WO 98/01422, WO 93/05069, WO 93/11152, WO 95/23609, WO 95/35309, WO 96/25426, WO 94/29336, WO 93/18060 и WO 95/01168; и заявках на европейские патенты 623 596, 648 780, 468 231, 559 046, 641 779, 185 390, 526 877, 542 525, 195 212, 362 002, 364 344, 530 167, 293 881, 686 642, 669 317 и 601 459.

Предпочтительные ингибиторы тромбина с низкой молекулярной массой на пептидной основе включают те, что в целом известны как «гатраны». Отдельные гатраны, которые можно упомянуть, включают $\text{HOOC-CH}_2(\text{R})\text{Cha-Pic-Nag-H}$ (известный как иногатран; см. международную заявку на патент WO

93/11152 и список аббревиатур там же) и $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-H}$ (известный как мелагатран; см. международную заявку на патент WO 94/29336 и список аббревиатур там же).

Предпочтительный ингибитор тромбина с низкой молекулярной массой на пептидной основе, который нужно хранить в стеклянных флаконах или шприцах, выбирают из группы, состоящей из иногатрана (Глицин, N-[2-[2-[[[3-[(аминоимино-метил)амино]пропил]амино]карбонил]-1-пиперидинил]-1-(циклогексилметил)-2-оксоэтил]-, [2R-[2S]]-), мелагатрана (Глицин, N-[2-[2-[[[4(аминоиминометил)фенил]-метил]амино]карбонил]-1-азетидинил]-1-циклогексил-2-оксоэтил]-, [2R-[2S]]-) и соединения А (Глицин, N-[1-циклогексил-2-[2-[[[4-[(гидроксиимино)аминометил]-фенил]метил]амино]карбонил]-1-азетидинил]-2-оксоэтил]-, сложный этиловый эфир, [S-(R*, S*)]-).

В одном из случаев осуществления изобретения растворы ингибитора тромбина (предпочтительно мелагатрана) для парентеральной инъекции это водные растворы, и их хранят в первичных упаковках, таких как флаконы, бутылки, картриджи и предварительно наполненные шприцы с каучуковой пробкой или поршнем, содержащим бромбутил.

В другом случае осуществления изобретения ингибитор тромбина для парентеральной инъекции - это водный раствор с добавлением гидрокси-пропил-β-циклодекстрина (ГПβЦД/HPβCD). Концентрация ингибитора тромбина находится в интервале 0,001-100 мг/мл, предпочтительно 2,5-20 мг/мл.

Рабочий пример

Аналитический способ

Жидкостная хроматография (ЖХ/LC) для всего анализа

При анализе мелагатрана в растворе были использованы следующие оборудование и параметры:

Скорость потока	1,0 мл/мин
Длина волны	237 нм
Объем инъекции	20 мкл
Аналитическая колонка	Waters Symmetry C8, 150x3,9 мм
Защитная колонка	Waters Symmetry C8, 22x3,9 мм
Подвижная фаза	20% об. ацетонитрила в фосфатном буфере, pH 2,0 с 4,6 мМ октансульфоукислоты

ОЦЕНКА

Результаты представлены в таблицах в виде полной деградации мелагатрана. Это означает, что все побочные продукты включены и присутствуют в качестве % площади мелагатрана.

Пример 1.

Данный пример демонстрирует сравнение мелагатрана в растворе ГПВЦД в предварительно наполненных шприцах (1,0 мл), имеющих каучуковые поршни, содержащие бромбутил и хлорбутил, соответственно. Шприцы хранили при 4,25 и 50 °С в течение до 6 месяцев.

Раствор мелагатрана был в непосредственном контакте с различными каучуковыми материалами.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ОБРАЗЦОВ

Мелагатран 2,5 мг/мл в водном растворе ГПВЦД (40 мас. %), pH около 5, серия HF 839-2601

Мелагатран	442,1 мг
ГПВЦД	80,0 г
HCl, 1 M	по требованию

NaOH, 1 М	по требованию
Вода для инъекции	до конечной массы 200 г (плотность 1,145 г/мл)

Мелагатран растворили в воде в отдельной мензурке и привели к pH 5,06. Порошок ГПβЦД смешали с данным раствором вместе с водой. Конечный раствор смешивали в магнитной мешалке до полного растворения вещества и окончательно привели pH к 5,02, и раствор профильтровали через стерильный фильтр 0,22 мкм.

Мелагатран 10 мг/мл в водном растворе ГПβЦД (40 мас. %), pH около 5, серия HF 839-2602

Мелагатран	1,77 мг
ГПβЦД	80,0 г
HCl, 1 М	по требованию
NaOH, 1 М	по требованию
Вода для инъекции	до конечной массы 200 г (плотность 1,145 г/мл)

Мелагатран растворили в воде в отдельной мензурке и привели к pH 4,88. Порошок ГПβЦД смешали с данным раствором вместе с водой. Конечный раствор смешивали в магнитной мешалке до полного растворения вещества и окончательно привели pH к 5,0 и раствор профильтровали через стерильный фильтр 0,22 мкм.

ЗАПОЛНЕНИЕ ШПРИЦОВ (1,0 мл)

Образец А1 (HF 839-2613) 10 мг/мл

1 мл шприцы НУРАК® от Becton Dickinson с черным материалом поршня (РН 701/50 от The West Company), содержащим хлорбутилкаучук, были наполнены 0,5 мл HF 839-2602.

Образец Б1 (HF 839-2614) 10 мг/мл

1 мл шприцы НУПАК® от Becton Dickinson с серым материалом поршня (РН 4416/50 от The West Company), содержащим бромбутилкаучук, были наполнены 0,5 мл HF 839-2602.

Образец В1 (HF 839-2615) 2,5 мг/мл

1 мл шприцы НУПАК® от Becton Dickinson с серым материалом поршня (РН 4416/50 от The West Company), содержащим бромбутилкаучук, были наполнены 0,5 мл HF 839-2601.

Образец Г1 (HF 839-2616) 10 мг/мл

1 мл шприцы НУПАК® от Becton Dickinson с черным материалом поршня (РН 701/50 от The West Company), содержащим хлорбутилкаучук, были наполнены 0,5 мл HF 839-2602.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ

Образец А1 (HF 839-2613) 10 мг/мл - хлорбутилкаучук

Срок хранения (месяцы)	рН	Температура (°C)	Полная деградация (% площади мелагатрана)
0	5,2	-	1,2
1	5,2	4	1,0
1	5,3	50	7,4
3	5,1	4	1,2
3	5,1	25	4,5
3	5,2	50	14,9
6	5,1	4	1,2
6	5,1	25	3,7

Образец В1 (HF 839-2614) 10 мг/мл - бромбутилкаучук

Срок хранения (месяцы)	pH	Температура (°C)	Полная деградация (% площади меллагатрана)
0	5,2	-	1,1
1	5,2	4	1,0
1	5,2	50	6,4
3	5,1	4	1,2
3	5,1	25	2,4
3	5,2	50	12,8
6	5,1	4	1,1
6	5,1	25	3,1

Образец В1 (HF 839-2615) 2,5 мг/мл - бромбутилкаучук

Срок хранения (месяцы)	pH	Температура (°C)	Полная деградация (% площади меллагатрана)
0	5,3	-	1,2
1	5,4	4	1,1
1	5,3	50	7,2
3	5,3	4	1,3
3	5,3	25	3,9
3	5,2	50	14,2
6	5,2	4	1,2
6	5,2	25	5,7

Образец Г1 (HF 839-2616) 10 мг/мл - хлорбутилкаучук

Срок хранения (месяцы)	pH	Температура (°C)	Полная деградация (% площади мелагатрана)
0	5,3	-	1,2
1	5,4	4	1,2
1	5,3	50	8,6
3	5,3	4	1,2
3	5,3	25	3,1
3	5,2	50	17,4
6	5,2	4	1,4
6	5,2	25	9,9

Вывод

Каучуковые поршни, содержащие хлорбутил, приводят к более значительной деградации по сравнению с каучуковыми поршнями, содержащими бромбутил. Это верно и для высоких концентраций, и для низких концентраций мелагатрана в водных растворах.

Наиболее значительное различие было обнаружено между поршнями из хлорбутилкаучука и бромбутилкаучука в случае, когда доза мелагатрана в водном растворе была такой низкой как 2,5 мг/мл.

Пример 2.

Это пример является сравнением мелагатрана в водном растворе ГПБЦД и мелагатрана в водном растворе NaCl. Оба раствора находятся в непосредственном контакте с каучуковыми поршнями, содержащими бромбутил.

3 поршня сорта FM 257 (от Helvoet Pharma N.V.) поместили в каждый 3 мл стеклянный флакон с 1 мл раствора мелагатрана (водный раствор NaCl и

водный раствор ГПβЦД, соответственно). Контрольные образцы, то есть мелагатран в водном растворе NaCl и в водном растворе ГПβЦД, не имели контакта с материалом поршня. Контрольные образцы обрабатывали также как и другие образцы. Флаконы хранили при 50 °С в течение до 3 месяцев.

По сравнению с исследованием примера 1 соотношение между поверхностью поршня, открытой раствору, и количеством раствора мелагатрана в 16 раз выше.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ОБРАЗЦОВ

Мелагатран, 7,5 мг/мл, в водном растворе ГПβЦД (40 мас. %), pH около 5. Серия HF 839-2679

Мелагатран	928,8 мг
ГПβЦД	55,0 г
HCl, 1 М	по требованию
NaOH, 1 М	по требованию
Вода для инъекции	137,4 г (плотность 1,145 г/мл)

Мелагатран и ГПβЦД растворили в воде и привели к pH 4,96. Полученный раствор разбавили водой до окончательной массы и стерильно профильтровали через фильтр 0,45 мкм.

**Мелагатран, 7,5 мг/мл, в водном растворе HCl, pH около 5.
Серия HF 839-2680**

Мелагатран	1315,5 мг
NaCl	1,441 г
HCl, 1 М	по требованию
NaOH, 1 М	по требованию
Вода для инъекции	до 170 г (плотность 1,0 г/мл)

Меллагатран и NaCl растворили в воде и привели к pH 5,03. Полученный раствор разбавили водой до окончательной массы и стерильно профильтровали через фильтр 0,22 мкм.

ЗАПОЛНЕНИЕ ФЛАКОНОВ

Образец А2 (HF 839-2682) 7,5 мг/мл в NaCl

3 мл флаконы с 3 черными несиликонизированными поршнями (FM 257 от Helvoet Pharma N.V.), содержащими бромбутилкаучук, были наполнены 1,0 мл HF 839-2680.

Образец Б2 (HF 839-2683) 7,5 мг/мл в NaCl

3 мл флаконы с 3 черными силиконизированными поршнями (FM 257 от Helvoet Pharma N.V.), содержащими бромбутилкаучук, были наполнены 1,0 мл HF 839-2680.

Образец В2 (HF 839-2684) 7,5 мг/мл в NaCl

3 мл флаконы с 3 серыми силиконизированными поршнями (FM 257 от Helvoet Pharma N.V.), содержащими бромбутилкаучук, были наполнены 1,0 мл HF 839-2680.

Образец Г2 (HF 839-2688) 7,5 мг/мл в NaCl

3 мл флаконы (контроль) были наполнены 1,0 мл HF 839-2680.

Образец Д2 (HF 839-2689) 7,5 мг/мл в ГПβЦД

3 мл флаконы с 3 черными несиликонизированными поршнями (FM 257 от Helvoet Pharma N.V.), содержащими бромбутилкаучук, были наполнены 1,0 мл HF 839-2679.

Образец Е2 (HF 839-2690) 7,5 мг/мл в ГПБЦД

3 мл флаконы с 3 черными силиконизированными поршнями (FM 257 от Helvoet Pharma N.V.), содержащими бромбутилкаучук, были наполнены 1,0 мл HF 839-2679.

Образец Ж2 (HF 839-2691) 7,5 мг/мл в ГПБЦД

3 мл флаконы с 3 серыми силиконизированными поршнями (FM 257 от Helvoet Pharma N.V.), содержащими бромбутилкаучук, были наполнены 1,0 мл HF 839-2679.

Образец 32 (HF 839-2695) 7,5 мг/мл в ГПБЦД

3 мл флаконы (контроль) были наполнены 1,0 мл HF 839-2679.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ**Образец А2 (HF 839-2682) 7,5 мг/мл в NaCl - бромбутилкаучук**

Срок хранения (месяцы)	РН	Температура (°C)	Полная деградация (% площади мелагатрана)
1	5,9	50	4,2
3	6,0	50	9,3

Образец Б2 (HF 839-2683) 7,5 мг/мл в NaCl - бромбутилкаучук

Срок хранения (месяцы)	рН	Температура (°C)	Полная деградация (% площади мелагатрана)
1	5,8	50	4,0
3	6,0	50	8,7

Образец В2 (HF 839-2684) 7,5 мг/мл в NaCl - бромбутилкаучук

Срок хранения (месяцы)	pH	Температура (°C)	Полная деградация (% площади мелагатрана)
1	5,8	50	3,7
3	5,8	50	7,9

Образец Г2 (HF 839-2688) 7,5 мг/мл в NaCl - контрольный

Срок хранения (месяцы)	pH	Температура (°C)	Полная деградация (% площади мелагатрана)
1	5,2	4	1,4
3	5,3	4	1,4
1	5,4	50	3,4
3	5,6	50	6,8

Образец Д2 (HF 839-2689) 7,5 мг/мл в ГПВЦД - бромбутилкаучук

Срок хранения (месяцы)	pH	Температура (°C)	Полная деградация (% площади мелагатрана)
1	5,5	50	5,5
3	5,6	50	11,3

Образец Е2 (HF 839-2690) 7,5 мг/мл в ГПВЦД - бромбутилкаучук

Срок хранения (месяцы)	рН	Температура (°С)	Полная деградация (% площади мелагатрана)
1	5,4	50	5,4
3	5,5	50	11,3

Образец Ж2 (HF 839-2691) 7,5 мг/мл в ГПВЦД - бромбутилкаучук

Срок хранения (месяцы)	РН	Температура (°С)	Полная деградация (% площади мелагатрана)
1	5,4	50	5,4
3	5,5	50	10,3

Образец 32 (HF 839-2695) 7,5 мг/мл в ГПВЦД - контрольный

Срок хранения (месяцы)	рН	Температура (°С)	Полная деградация (% площади мелагатрана)
1	5,2	4	1,5
3	5,3	4	1,7
1	5,3	50	5,7
3	5,4	50	10,7

Вывод

Мелагатран в водном растворе NaCl испытывает в некоторой степени меньшую деградацию по сравнению с водным раствором ГПВЦД. Это верно для обоих растворов, находящихся в контакте с материалом поршня (FM 257

бромбутил), 8%* по сравнению с 11%* и для растворов без материала поршня (контрольных) 7%* по сравнению с 11%*.

* - это полная деградация в % площади мелагатрана

Пример 3.

Данный пример показывает сравнение различных видов материалов пробок и поршней, содержащих либо бромбутилкаучук, либо хлорбутилкаучук, находящихся в контакте с раствором мелагатрана (NaCl, pH 5). Раствором мелагатрана заполнили стеклянные флаконы (3 мл) с пробками и поршнями различных марок. В исследовании было использовано 5 различных каучуковых материалов. Это были 3 различных бромбутилкаучука и 2 различных хлорбутилкаучука. В качестве контрольного образца, NaCl водный раствор мелагатрана хранили без контакта с материалом пробки или поршня.

Соотношение между открытой поверхностью поршня или пробки и мелагатраном в водном растворе выше, чем в примере 1. Было проведено вычисление открытой площади поверхности каждого тестируемого материала пробки или поршня. В данном исследовании отношение площадей в 10-15 раз выше по сравнению с площадью, представленной в примере 1. Флаконы исследовали до 19 дней при температуре 50 °C.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ОБРАЗЦОВ

Мелагатран, 5 мг/мл, в изотоническом растворе NaCl, pH около 5.

Серия HF 839-2719

Мелагатран	10,0 мг
NaCl	17,6 г
HCl, 1 М	по требованию
NaOH, 1 М	по требованию
Вода для инъекции	до конечной массы 2000г (плотность 1,0 г/мл)

Мелагатран и NaCl растворили в воде и привели pH к 4,95. Раствор разбавили водой до окончательной массы.

ЗАПОЛНЕНИЕ ФЛАКОНОВ

Полная поверхность контакта каучукового материала и раствора была увеличена различными способами и в различной степени. По одному способу кусочки материала пробок флаконов помещали в каждый флакон. Для образца АЗ материал пробок разделили на 8 равных частей, по две части в каждый флакон (всего 2/8). По другому способу увеличения поверхности контакта в каждый флакон помещали 2-3 поршня. Для образца ДЗ в каждый флакон клали по 3 поршня. В образцах от АЗ до ЕЗ поверхность контакта увеличили в 10-15 раз по сравнению с обычной поверхностью контакта между поршнем и раствором в 1мл шприце (используемом в примере 1).

Образец АЗ (HF 839-2727) 5 мг/мл в NaCl

3 мл флакон с двумя 1/8 частями пробки от 10 мл флакона (FM 50 от Hevolet Pharma N.V.), содержащий хлорбутилкаучук, был наполнен 1,5 мл HF 839-2719.

Образец БЗ (HF 839-2728) 5 мг/мл в NaCl

3 мл флакон с двумя серыми поршнями (PH 4023/50 от The West Company), содержащими бромбутилкаучук, был наполнен 1,5 мл HF 839-2719.

Образец ВЗ (HF 839-2729) 5 мг/мл в NaCl

3 мл флакон с двумя черными поршнями (PH 701/50 от The West Company), содержащими хлорбутилкаучук, был наполнен 1,5 мл HF 839-2719.

Образец ГЗ (HF 839-2730) 5 мг/мл в NaCl

3 мл флакон с двумя серыми поршнями (W 4416/50 от The West Company), содержащими бромбутилкаучук, был наполнен 1,5 мл HF 839-2719.

Образец ДЗ (HF 839-2731) 5 мг/мл в NaCl

3 мл флакон с тремя черными поршнями (FM 257 от Hevolet Pharma N.V.), содержащими бромбутилкаучук, был наполнен 1,5 мл HF 839-2719.

Образец ЕЗ (HF 839-2732) 5 мг/мл в NaCl

3 мл флакон (контрольный) был наполнен 1,5 мл HF 839-2719.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ**Образец АЗ (HF 839-2727) 5 мг/мл в NaCl - хлорбутилкаучук**

Срок хранения (дни)	pH	Температура (°C)	Полная деградация (% площади мелагатрана)
11	~5,0	50	8,0
19	~5,0	50	11,8

Образец БЗ (HF 839-2728) 5 мг/мл в NaCl - бромбутилкаучук

Срок хранения (дни)	pH	Температура (°C)	Полная деградация (% площади мелагатрана)
11	~5,0	50	0,9
19	~5,0	50	1,4

Образец ВЗ (HF 839-2729) 5 мг/мл в NaCl- хлорбутилкаучук

Срок хранения (дни)	pH	Температура (°C)	Полная деградация (% площади мелагатрана)
11	~5,0	50	1,5
19	~5,0	50	2,4

Образец ГЗ (HF 839-2730) 5 мг/мл в NaCl - бромбутилкаучук

Срок хранения (дни)	pH	Температура (°C)	Полная деградация (% площади мелагатрана)
11	~5,0	50	1,3
19	~5,0	50	1,6

Образец ДЗ (HF 839-2731) 5 мг/мл в NaCl - бромбутилкаучук

Срок хранения (дни)	pH	Температура (°C)	Полная деградация (% площади мелагатрана)
11	~5,0	50	1,2
19	~5,0	50	1,4

Образец ЕЗ (HF 839-2732) 5 мг/мл в NaCl - контрольный

Срок хранения (дни)	pH	Температура (°C)	Полная деградация (% площади мелагатрана)
11	~5,0	50	0,6
19	~5,0	50	1,0

Вывод

Все три бромбутилкаучука показывают более низкую деградацию мелагатрана по сравнению с двумя хлорбутилкаучуками.

Общий вывод

В примере 1 показано, что для водных растворов, содержащих мелагатран, и хранимых в шприцах НУПАК® (от Becton Dickinson), продемонстрирована повышенная стабильность при использовании поршней, содержащих бромбутилкаучук по сравнению с соответствующими поршнями, содержащими хлорбутилкаучук.

В примере 2 показано, что для водных растворов мелагатрана, хранимых в стеклянных флаконах, продемонстрирована повышенная стабильность с использованием водного раствора NaCl по сравнению с водным раствором ГПЗЦД. Это верно для мелагатрана в растворе при контакте с поршнями, содержащими бромбутилкаучук, или без поршней.

В примере 3 показано, что для мелагатрана в водном растворе NaCl продемонстрирована повышенная стабильность с использованием каучуковых материалов, содержащих бромбутил, по сравнению с каучуковыми материалами, содержащими хлорбутил.

RU 2 2 2 4 4 9 9 C 2

RU 2 2 2 4 4 9 9 C 2