



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 105 550** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 31/095**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 93048160/14, 07.10.1993
(30) Приоритет: 08.10.1992 DE P 4233842.5
(46) Дата публикации: 27.02.1998
(56) Ссылки: *Annals of oncology* - 1-365-368, 1990.

(71) Заявитель:
Аста Медика АГ (DE)
(72) Изобретатель: Юрген Энгель[DE],
Элизабет Вольф-Хойсс[DE], Вольфганг
Дегер[DE], Жианкарло Камуглиа[DE], Дитер
Зауербир[DE]
(73) Патентообладатель:
Аста Медика АГ (DE)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННОГО РАСТВОРА НАТРИЙ-2-МЕРКАПТОЭТАНСУЛЬФОНАТА (МЕСНЫ)

(57) Реферат:
Изобретение относится к
химико-фармацевтической промышленности
и касается способа получения
натрий-2-меркапто-этансульфоната (месны).
Сущность изобретения заключается в том, что
к раствору, содержащему месну,

комплексобразователь, консервант, в
определенных весовых частях добавляют
щелочные вещества - гидроксид натрия,
устанавливая pH больше 7,5. Изобретение
позволяет устранить побочные действия при
использовании полученного препарата. 1 з.п.
ф-лы.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 105 550** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 31/095**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 93048160/14, 07.10.1993

(30) Priority: 08.10.1992 DE P 4233842.5

(46) Date of publication: 27.02.1998

(71) Applicant:
Asta Medika AG (DE)

(72) Inventor: Jurgен Ehngel'[DE],
Ehlizabet Vol'f-Khojss[DE], Vol'fgang
Deger[DE], Zhiankarlo Kamuglia[DE], Diter
Zauerbir[DE]

(73) Proprietor:
Asta Medika AG (DE)

(54) **METHOD OF PREPARING INJECTION SOLUTION OF 2-MERCAPTOETHANE SULFONATE SODIUM (MESNA)**

(57) Abstract:

FIELD: chemical-pharmaceutical industry.
SUBSTANCE: method involves addition of
alkaline substances - sodium hydroxide to pH

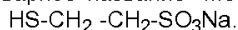
above 7.5 to solution containing mesna,
chelating agent, preserving agent taken at
definite weight parts. EFFECT: elimination
of by-side effects of preparation. 2 cl

RU 2 105 550 C 1

RU 2 105 550 C 1

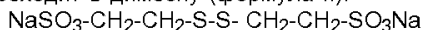
Изобретение относится к растворам для инъекций на основе месны - натрий-2-меркаптоэтансульфонатов.

Химическое название активного вещества натрий-2-меркаптоэтансульфонат (формула I) (товарное название "Месна")



Месна, например, защищает мочевыделяющие органы при лечении опухолевых заболеваний ифосфамидом. Кроме того, уже давно месна используется в качестве муколитического средства.

Месна представляет собой белый гигроскопичный порошок с характерным запахом. Вещество очень чувствительно к окислению и при контакте с кислородом, в особенности во влажной атмосфере, быстро переходит в димесну (формула II):



До сих пор месну принимают orally, парентерально и ингалятивно. Во всех случаях применения использовались жидкие препараты, которые поставлялись в ампулах или ампулах для питья. Так как месна очень подвержена окислению и в присутствии кислорода переходит в плохо усваиваемую форму димесны, водный раствор нужно защищать от кислорода. С этой целью раствор запаивается в ампулы из стекла.

Раствор для парентерального приема поставляется в ампулах емкостью 2 мл, 4 мл и 10 мл, которые содержат 10% месны.

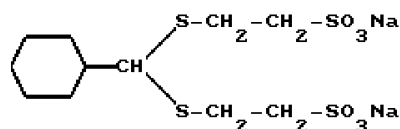
Месна используется для избежания мочетоксичных явлений при лечении ифосфамидом.

В общем случае месну назначают для приема одновременно с ифосфамидом, а также через 4 или 8 ч каждый раз в дозировке, составляющей 20% от дозы ифосфамида, и вводится внутривенно. Доза ифосфамида может составлять 1-8 г/м² поверхности тела. Соответствующие дозы месны поэтому изменяются в очень широких пределах. Поэтому появилась необходимость в многодозовых упаковках, из которых можно выбрать любое нужное количество раствора для инъекций, причем без потерь лекарства, которые неизбежны при разбивании ампул. Кроме того, эти флаконы для инъекций должны содержать большой объем раствора.

Для защиты от микробного загрязнения, согласно стандарту DAB9, многодозовые упаковки должны консервироваться. Запаиваемые в ампулы растворы для инъекции очень устойчивы при хранении. Поэтому используется их рецептура с тем отличием, что добавляют только консервант, а именно бензиловый спирт, который для водных систем, вводимых парентерально, применим во всем мире. Значение pH этого раствора с помощью натронной щелочи устанавливают на 6,5-8,5. Кроме того, раствор содержит комплексообразующее средство, так как месна с ионами тяжелых металлов образует окрашенные комплексные соединения.

Однако стабильность при хранении показала, что эти растворы частично стали нестабильными.

Продукт разложения был определен как ацетальдегид месны с бензальдегидом (формула III):



Бензолальдегид возникает в смеси за счет окисления примененного в качестве консерванта бензилового спирта.

Неожиданно было найдено, что этот продукт разложения возникает только при значениях pH раствора менее 7,5, а при установке значения pH в пределах 7,5-8,5 он не образуется.

Изобретение, таким образом, относится к раствору для инъекций, который на одну часть месны содержит вес. ч. например, 0,00002°C2,0, предпочтительно 0,0001°C1,0 и в особенности 0,0002 °C 0,7 соединения аЕ ТА, в качестве комплексообразователя и, например, 0,0002 °C 2,0, предпочтительно 0,0003 °C 1,7 и в особенности 0,0004 °C 1,4 гидроксида натрия для установки значения pH, и, например, 0,001 °C 30,0, предпочтительно 0,01 °C 20,0 и особенно 0,018 °C12,0 бензилового спирта в качестве консервирующего средства.

Весовое количество месны в таком растворе для инъекций составляет в общем 1-540 мг/мл. Растворы можно вводить прямо внутривенно, или использовать в качестве раствора для внутривенного введения, или в качестве концентратов как добавка для вливания.

Соответствующие объемы составляют 0,5-100 мл. В качестве растворителя используют воду.

Кроме указанных выше вспомогательных веществ может также использоваться комплексообразователь, например кальций-динатриевая соль эдетиновой кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты или соли ортофосфорной кислоты.

Для установки значения pH подходят, например, гидроксид натрия, гидроксид калия, триметамол, ацетат натрия, тринатрий-цитрат, кислый фосфат натрия, кислый фосфат калия.

В качестве консервантов можно применять, например, сложный эфир p-гидрокси бензойной кислоты, m-крезол, органотуртутные соединения, хлорбутанол, четвертичные соединения аммония.

Консерванты могут также применяться в сочетании с бензиловым спиртом.

Для изготовления раствора берут 80-90% предпочтительно 85% требуемого количества воды (без кислорода) и при помешивании и непрерывном вводе азота в качестве защитного газа растворяют в ней эдетат натрия, бензиловый спирт и месну. После полного растворения путем добавления десятикратного раствора натронной щелочи устанавливают значение pH раствора на 8,0. Этот раствор доводят добавлением нужного количества обескислороженной воды до конечного объема.

Полученный таким образом раствор стерилизуют фильтрованием обычными, не пропускающими микроорганизмы фильтрами, стерилизуют и затем заполняют в соответствующие сосуды для инъекционных препаратов. Во время и после фильтрации над раствором находится азот.

Время хранения до заполнения в сосуды для инъекций, включая время изготовления раствора, не должно превышать 5 ч.

Для стерилизации применяют обычные, не пропускающие микроорганизмы фильтры, например обычные бактериальные фильтры с размером пор 0,2 мкм. Используемые стеклянные сосуды предварительно стерилизуют обычным образом. Применяемая вода для инъекций должна быть стерильной и свободной от возбудителей воспалений и должна соответствовать требованиям "Немецкой лекарственной книги", 10-е изд. 1991.

В качестве инъекционных сосудов целесообразно использовать такие сосуды из стекла для трубок заводское стекло II гидролитического класса (например, IOR, 3OR, 5OH) (см. Немецкую лекарственную книгу, 10-е изд. 1991, VI.2.1, и нормы по ДИН 58366 часть 1 и часть 5).

Далее сосуды для инъекций, а также дополнительные вспомогательные материалы, такие как резиновые пробки и колпачки, завальцованные на пробке, должны соответствовать нормам по ДИН 58366, часть 2 и часть 3, а также 58367, часть 1.

Количество раствора в соответствующих сосудах в каждом составляет 4-100 мл, предпочтительно 10-75 мл и еще лучше 40-50 мл. Количество лекарства месны в стеклянном сосуде составляет, например, 4 50 г, предпочтительно 1-7,5 г и еще лучше 4-6 г.

После заполнения раствором в асептических условиях флаконы наполняют азотом для вытеснения кислорода и закрывают инъекционной пробкой. Наполненные инъекционные флаконы стерилизуют в паровом стерилизаторе.

Пример 1. Раствор для инъекций
Флаконы для инъекций с 50 мл 10-процентной месны

Состав
Месна (INN) 5000 мг
Бензиловый спирт 520 мг
Эдетат натрия 12,5 мг
Гидроксид натрия 10-70 мг^{1,2}
Вода для инъекций 50 мл(≈ 52,5 г)

¹ Служит для установки значения pH и поэтому переменная величина. ² Вводится в виде едкого натра 25-175•10⁻³ мл; недостаток или избыток компенсируется количеством воды для инъекций).

Плотность раствора составляет 1,05 г/мл.

Приготовление раствора

В подходящую емкость помещают 85% количества воды для инъекций (обедненной кислородом) и при перемешивании при постоянной подаче азота растворяют в ней соответствующие количества эдетата натрия, бензилового спирта и месны. Добавлением ION раствора едкого натра устанавливают значение pH 8,0 и водой для инъекций доводят раствор до конечного объема.

Вода для инъекций может содержать не более 1,5 миллионов частей кислорода при 20°C. В качестве контроля в ходе приготовления определяют значение pH, плотность и коэффициент преломления (n_D^{20} 1,34°C1,36).

Стерилизацию раствора осуществляют посредством фильтрации через мембранный фильтр с порами 0,2 мкм. Раствор во время

фильтрации и после нее заполняют потоком азота. В качестве обычных непроницаемых для микроорганизмов фильтров используют фильтры типа, например, Сарториус SM 11107, SM 11307 или Pall Filter NRP.

5 Раствор хранят при соблюдении мер предосторожности против загрязнения частицами и микроорганизмами до заполнения. Хранение происходит при комнатной температуре 20-22°C, и срок хранения не должен превышать 4 ч. При стерильной фильтрации могут использоваться обычные дополнительные фильтры, например Сарториус SM 13400 или Pall LPA для защиты собственно стерильных фильтров.

15 Очистка флаконов для раствора.

В качестве емкостей используются флаконы для инъекций ДИН 5OH/11, бесцветного стекла емкостью 50 мл. Их промывают теплой и холодной деминерализованной водой и просушивают воздухом. Общие очищающие среды освобождают от грубодисперсных примесей путем фильтрации. Для предохранения от последующего внесения загрязнений из воздуха флаконы сушат горячим воздухом и стерилизуют (прерывисто при температуре 180°C, 2 ч, непрерывно при 350°C в течение 10 мин).

30 Очистку резиновых пробок (например, резиновая пробка типа Helvoet FM 157/1 серая), которыми закрывают флаконы, осуществляют с использованием деминерализованной воды и, например, чистящим средством, состоящим из неионных тензидов и сложных эфиров фосфорной кислоты в водном растворе (например, MB 70 фирмы "Хубер", Фрайбург).

35 Очищенные пробки с применением воды для инъекций или фильтрованной деминерализованной воды промывают от волокон и частиц. Затем их стерилизуют паром.

40 Очищенные и стерилизованные таким образом флаконы для инъекций асептически газируют азотом для вытеснения воздуха, заполняют 52 мл раствором месны и дополнительно газируют азотом. Наконец, вставляют пробки и крепят их завальцованными колпачками.

45 Статистический контроль количества проводят взвешиванием. Количество заполнения должно быть 52 мл 54,6 г.

Кроме того, контролируют остаточное содержание кислорода над раствором во флаконе.

50 Заполненные флаконы с раствором стерилизуют в паровом стерилизаторе (по меньшей мере 20 мин при 120°C). Заполненные флаконы для инъекций контролируются на дефекты пробки, внешние дефекты, прозрачность и наличие загрязняющих частиц.

55 Пример 2. Флаконы для инъекций с 50 мл 50% концентрата (G/V) в качестве добавки к инфузионным растворам.

60 Состав, г
Месна 20
Бензиловый спирт 0,520
Эдетат натрия 0,0125
Гидроксид натрия 0,05 0,35
Вода для инъекций до 50 мл 61,0
Плотность концентрата составляет 1,22 г/мл при 20°C.

Приготовление и стерильная фильтрация раствора, очистка и стерилизация флаконов и пробок, наполнение, закрывание и конечная стерилизация проводится соответственно примеру 1.

Формула изобретения:

1. Способ получения инъекционного раствора натрий-2-меркаптоэтансульфоната (месны), включающей установление определенного значения pH, отличающийся

тем, что к раствору, имеющему следующие ингредиенты, мас. ч. месна 1, комплексообразователь 0,00002 2,0, консервант 0,001 30,0, добавляют щелочные вещества, при этом устанавливают pH на значение больше 7,5.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве комплексообразователя вводят натрий этилдиаминотетраацетат, в качестве консерванта бензиловый спирт, а в качестве щелочного вещества гидроксид натрия.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60