

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **1841 U1**

(51) Int.Cl.

A 61 K 31/138 (2013.01)

A 61 K 9/08 (2013.01)



ОПИСАНИЕ КЪМ СВИДЕТЕЛСТВО  
ЗА РЕГИСТРАЦИЯ  
НА ПОЛЕЗЕН МОДЕЛ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Заявителски № 2430 (22) Заявено на 30.05.2013 (24) Начало на действие на регистрацията от:</p> <p>Приоритетни данни</p> <p>(31) (32) (33)</p> <p>(45) Отпечатано на 28.02.2014 (46) Публикувано в бюлетин № 2 на 28.02.2014 (56) Информационни източници:</p> <p>(62) Разделена заявка от заяв. № (66) Трансформирано от:</p>	<p>(73) Притежател(и): "СОФАРМА" АД, 1220 СОФИЯ, УЛ. "ИЛИЕНСКО ШОСЕ" 16</p> <p>(72) Изобретател(и): Мария Атанасова Христова Тодорка Бончева Бендурска София</p> <p>(74) Представител по индустриална собственост:</p> <p>(86) № и дата на РСТ заявка:</p> <p>(87) № и дата на РСТ публикация:</p>
---	--

(54) ПАРЕНТЕРАЛНА ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

(57) Полезният модел се отнася до парентерален състав, за инжекционно или инфузионно приложение, съдържащо активно вещество метопролол или негова фармацевтично приемлива сол, който е стабилен при съхранение, не се образуват разпадни утайки, запазва се фармакологичния ефект, изотоничността и рН. Съдържа в 1 mg/ml метопролол или негова фармацевтично приемлива сол в количество от 0.95 до 1.05, изотонизиращ агент - натриев хлорид в количество, съответно от 8.0 до 9.9 % и вода за инжекции.

2 претенции

**BG 1841 U1**

**(54) ПАРЕНТЕРАЛНА ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА****Област на техниката**

Полезният модел се отнася до лекарствена форма, съдържаща кардиоселективен бетаблоккер, по-специално метопролол или една от неговите фармацевтично приемливи соли за парентерално приложение, по-специално инжекционно или инфузионно приложение в медицинската практика при заболявания на сърдечно-сдовата система.

**Предшествашо състояние на техниката**

В зависимост от спецификата на терапията и особеностите при пациента са известни различни форми на лекарствени състави, съдържащи различни бетаблокери, в т.ч. и метопролол. От EP 0987020 е известен твърд състав, съдържащ неаморфен метопролол под формата на сукцинат и тартарат и полиетилен оксид и конвенционални помощни вещества.

Известна е още при пациенти на поддържаща терапия орална дозирана форма с продължително освобождаване от EP 1499295, съдържаща ефективно количество метопролол тартарат и носители за бавно освобождаване, осигуряваща 24-часов терапевтичен ефект след орално прилагане при Стах от 10 ng/ml до 40 ng/ml.

Известна е също от EP 0576617 B1 трансдермална лекарствена форма, съдържаща (S) метопролол под формата на трансдермална лепенка, крем или мазило за външно приложение, трансдермална доставяща система посредством електростимулация и инжекционна система за доставяне (metered injection delivery system).

От WO 2002/094237 е известен аерозол за инхалационна терапия, съдържащ частички от бетаблоккер, избран от атенолол, пиндолол, есмолол, пропранолол или метопролол.

Известна е още от US 5484776 и орална стабилна течна форма на бетаблоккер, съдържаща полизахариди, контролиращи освобождаването на блокера, включваща от 1 до 20 тегл. части бетаблоккер в 100 части вода с 0.001 до 10 части полизахарид и буфер за настройване на рН между 2-4.5.

Често, в зависимост от състоянието на пациента и индивидуалните му потребности се прилагат парентерални разтвори на бетаблокери,

включително и разтвор на метопролол, прилаган посредством описана система за продължителна венозна инфузия, известен от WO 2011/126485.

5 Също така, от CN 101732248 е известен инжекционен препарат на метопролол тартарат, съдържащ метопролол тартарат 1 g, натриев хлорид 6-8 g, безводен етанол, Полоксамер 188 от 1-3 g и вода за инжекции до 1000 ml.

10 Недостатък на парентералния разтвор често се състои в това, че в този разтвор при съхранение, в някои случаи дори за кратки периоди от 2-3 месеца, настъпват изменения, характеризиращи се с утайка, а при по-продължително съхранение настъпва частично разпадане на активното вещество, в резултат на което спада количественото му съдържание, което води до понижен фармакологичен ефект, а ампулите стават негодни за употреба. Тези недостатъци се обуславят от различни фактори, като рН на разтвора, допустимите фармакопейни онечиствания на бетаблокера, добавените други помощни вещества и тяхната съвместимост с активното вещество и помежду им, светлината и въздухът при изготвянето на разтворите и след напълването им в ампули, топлината на термичното стерилизиране и съхранението им и др.

**Техническа същност на полезния модел**

30 Задачата на настоящия полезен модел е да се създаде състав за получаване на стабилна прозрачна парентерална форма на бетаблоккер, по-специално метопролол или негови фармацевтично приемливи соли, където при продължително то му съхранение, активното вещество да не претърпява промени и да не се получават разпадни утайки, при което разтворите да остават годни за парентерално приложение, са със запазен фармакологичен ефект, изотоничност и при прилагането им се постига бърз моментален ефект и желана терапевтична ефективност, като същевременно полученият състав да запазва добрата разтворимост на активното вещество и да избягва необходимостта от присъствието на силно хидрофилни агенти в.ч и ПАВ.

45 Това се постига, като се предлага парентерален лекарствен продукт, съдържащ в 1 ml - активно вещество - бетаблоккер метопролол или негова фармацевтично приемлива сол, под формата на тартарат от 0.95 mg до 1.05 mg, изотони-

зираш агент - натриев хлорид в количество от 8.0 mg до 9.9 mg и разтворител - вода.

Полученият, съгласно настоящия полезен модел парентерален лекарствен продукт остава стабилен за наблюдавания период, т.е. елиминира се влиянието на факторите рН, допустимите химически онечиствания на активното вещество, светлината, въздухът и топлината, избягва получаването на утайка и разпадни продукти. Използваният изотоничен агент е подбран така, че да не притежава собствена фармакологична активност и не повлиява активността на бетаблокера, както и има химична стабилност в зависимост от рН на разтвора, запазва поведението на течене и вискозитет при високия температурен интервал по време на стерилизация и проявява подобрена смесваемост с телесните течности и вода. Получените разтвори като цяло остават годни за парентерално приложение през целия период на съхранение като са физиологично поносими и запазват фармакологичния си ефект. Полученият парентерален продукт

е предназначен за прилагане в клиничната кардиология, включително при необходимост от постигане на бърз ефект и/или при парентерално хранене на пациента, при ранно венозно инжектиране, последвано от орална доза на метопролол, целящо бърза клинична ефективност, както и при продължителна венозна инфузия за лечение на различни заболявания на сърдечна недостатъчност, включително ангина пекторис, артериална хипертония, при контрол на тахиаритмии, инфаркт на миокарда в т.ч. при арест в острата фаза на миокарден инфаркт, използва се и по време на анестезия в т.ч. в вводната й фаза.

#### 15 Примерни изпълнения на полезния модел

Настоящият полезен модел се илюстрира, без да се ограничава със следните примерни изпълнения.

#### 20 Пример 1.

Състав, съдържащ метопролол тартарат (mg/5 ml)

№	Състав	A	B
1	Метопрололов тартарат (Metoprolol tartrate)	4.75	5.00
2	Натриев хлорид (Sodium chloride)	45.00	45.00
3	Вода за инжекции (WFI)	до 5 ml	до 5 ml
4	*Азот с ниско съдържание на кислород (Nitrogen, low-oxygen)	-	-

\* не присъства в съдържанието

Приготвяне на инжекционен разтвор:

Първа фаза: В 4.5 l вода за инжекции, предварително кипяна, охладена до 20-25°C и наситена с азот се разтварят необходимото количество метопролол, за вариант А - 4.75 g, за вариант В - необходимите 5 g и изотоничен агент, в качеството на натриев хлорид 45 g за около 10-15 min при 400-450 rpm. Разтворът се изравнява до 5 l и се хомогенизира при непрекъснато насищане с азот.

Втора фаза: Инжекционният разтвор се филтрува през целулозно-ацетатна хидрофилна мембрана с големина на порите 0.22 microm под

40 налягане от азот в демпферен съд. Преди и след филтруването е направен тест за цялост на мембраната.

Трета фаза: Полученият инжекционен разтвор се дозира в стерилни, апиrogenни от безцветно стъкло ампули с вместимост 5 ml, при обгазяване със стерилно филтруван азот преди и след дозиране и при контролиране на обема на разтвора в ампулата и височината и качеството на запойката.

50 Четвърта фаза: Автоклавиране на дозираните и запоеани ампули при 121°C - 15 min и херметизиране.

## 1841 U1

Пета фаза: Етикетиране и вторично опаковане.

Парентералният лекарствен състав под формата на инжекционен разтвор, съгласно полезния модел, представлява стерилна, бистра, безцветна течност, с рН в границите на 5,5-7,0. Различни партии от произведените парентерални състави, дозирани в ампули от безцветно стъкло (Тип I) със съответната вместимост, са

подложени на тест за стабилност в продължение на 24 месеца при температура  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  и относителна влажност  $(60 \pm 5)\%$ . Получените резултати отговарят на съответните изисквания, което доказва, че фармацевтичният състав под формата на инжекционен разтвор, съгласно полезния модел, е стабилен след съхранение 24 месеца при посочените условия, съгласно Приложения 1, 2 и 3.

## Приложение 1

5

Име на продукта:  
Наблюдавана партида:  
Условия на съхранение:  
Опаковка:

Метопролол тартрат 1 mg/ml инжекционен разтвор - 5 ml  
E1P4  
(25 ± 2)°C / (60±5)%ОВ  
ампули от безцветно стъкло (Тип I) с вместимост 5ml

Наименование на показателите	Норми	Начален анализ	3 месеца	6 месеца	9 месеца	12 месеца	18 месеца	24 месеца
1. Външен вид на разтвора	Точност практически свободна от частици	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
2. Бистрота на разтвора	Бистър	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
3. Цвет на разтвора	Не по-интензивно оцветен от разтвор за сравнение В <sub>9</sub>	< В <sub>9</sub>	< В <sub>9</sub>	< В <sub>9</sub>	< В <sub>9</sub>	< В <sub>9</sub>	< В <sub>9</sub>	< В <sub>9</sub>
4. Загряване с невидими частици, бр./ампула, не повече от								
-размер ≥ 10 μm	6000							
-размер ≥ 25 μm	600	69	NA	NA	NA	74	NA	88
5. Реакция на разтвора (pH)	От 5,5 до 7,0	5	NA	NA	NA	4	NA	5
6. Сродни вещества, на сто, не повече от		6,0	6,1	6,1	6,2	6,1	6,1	6,3
- примеси A, B, D, E, F, G, H, J, всеки от които								
-примес C	0,3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
- неидентифициран примес	0,3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
- сумарно примеси	0,2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
7. Съдържание на метопролол тартрат (C <sub>34</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> ), mg/ml	0,5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
8. Осмолалитет mOsmol/kg	От 0,95 до 1,05	0,99	1,00	0,99	1,00	0,99	1,00	0,99
9. Стерилност	От 260 до 320	288	290	287	292	289	290	288
10. Бактериални ендотоксини, IU/ml по- малко от	Стерилен	Стерилен	-	-	-	-	-	Стерилен
LOQ limit of quantification	11,9	<11,9	-	-	-	-	-	<11,9

Име на продукта: Метопролол тартарат 1 mg/ml инжекционен разтвор - 5 ml  
 Наблюдавана партида: E1P5  
 Условия на съхранение: (25 ± 2)°C / (60±5)%ОВ  
 Опаковка: ампули от безцветно стъкло (Тип I) с вместимост 5 ml

Наименование на показателяте	Норми	Начален анализ	3 месеца	6 месеца	9 месеца	12 месеца	18 месеца	24 месеца
1. Външен вид на разтвора	Течност практически свободна от частици	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
2. Бистрота на разтвора	Бистър	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
3. Цвет на разтвора	Не по-интензивно оцветен от разтвор за сравнение B <sub>9</sub>	< B <sub>9</sub>	< B <sub>9</sub>	< B <sub>9</sub>	< B <sub>9</sub>	< B <sub>9</sub>	< B <sub>9</sub>	< B <sub>9</sub>
4. Замяряване с невидими частици, бр./ампула, не повече от								
-размер ≥ 10 μm	6000	75	-	-	-	80	-	98
-размер ≥ 25 μm	600	1	-	-	-	1	-	3
5. Реакция на разтвора (pH)	От 5,5 до 7,0	6,1	6,0	6,1	6,2	6,2	6,1	6,3
6. Сродни вещества, на сто, не повече от								
- примеси A, B, E, F, G, H, J, всеки от които	0,3	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
- примес C	0,3	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,02	< LOQ
- неидентифициран примес	0,2	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
- сумарно примеси	0,5	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,02	< LOQ
7. Съдържание на метопрололов тартрат (C34H56N2O12), mg/ml	От 0,95 до 1,05	0,99	0,99	0,99	1,01	1,00	1,00	1,00
8. Осмолитетност mol/kg	От 260 до 320	288	290	289	293	286	288	290
9. Стерилност	Стерилен	Стерилен	-	-	-	-	-	Стерилен
10. Бактериални ендотоксини, IU/ml по- малко от	11,9	< 11,9	-	-	-	-	-	< 11,9

LOQ limit of quantification

## Приложение 3

7

Име на продукта:  
 Наблюдавана партия:  
 Условия на съхранение:  
 Опаковка:

Метопролол тартрат 1 mg/ml инжекционен разтвор - 5 ml  
 EIP6  
 (25 ± 2)°C / (60±5)%ОВ  
 ампули от безцветно стъкло (Тип I) с вместимост 5ml

Наименование на показателите	Норми	Начален анализ	3 месеца	6 месеца	9 месеца	12 месеца	18 месеца	24 месеца
1. Външен вид на разтвора	Течност практически свободна от частици	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
2. Бистрота на разтвора	Бистър	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
3. Цвет на разтвора	Не по-интензивно оцветен от разтвор за сравнение B <sub>9</sub>	< B <sub>9</sub>	< B <sub>9</sub>	< B <sub>9</sub>	< B <sub>9</sub>	< B <sub>9</sub>	< B <sub>9</sub>	< B <sub>9</sub>
4. Замърсяване с невидими частици, бр./ампула, не повече от								
- размер ≥ 10 μm	6000	90	-	-	-	88	-	98
- размер ≥ 25 μm	600	3	-	-	-	2	-	3
5. Реакция на разтвора (pH)	От 5,5 до 7,0	6,1	6,1	6,2	6,3	6,2	6,0	6,2
6. Сродни вещества, на сто, не повече от								
- примеси A, B, D, E, F, G, H, J, всеки от които	0,3	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
- примес C	0,3	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
- неидентифициран примес	0,2	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,02	< LOQ
- сумарно примеси	0,5	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
7. Съдържание на метопрололов тартрат (C <sub>34</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> ), mg/ml	От 0,95 до 1,05	1,00	0,99	0,99	1,00	1,00	1,01	0,99
8. Осмолялитет mOsmol/kg	От 260 до 320	282	280	285	282	284	288	290
9. Стерилност	Стерилен	Стерилен	-	-	-	-	-	Стерилен
10. Бактриални ендотоксини, IU/ml по-малко от	11,9	< 11,9	-	-	-	-	-	< 11,9

LOQ limit of quantification

1841 U1

### Претенции

1. Парентерална лекарствена форма, съдържаща като активно вещество - бетаблокер метопролол или негова фармацевтично приемлива сол, натриев хлорид и вода за инжекции, характеризираща се с това, че съдържа в 1 ml разтвор активно вещество метопролол или негова фар-

мацевтично приемлива сол в количество от 0.95 mg до 1.05 mg, натриев хлорид в количество от 8.0 mg до 9.9 mg и вода за инжекции.

5 2. Парентерална лекарствена форма съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че фармацевтично приемливата сол на метопролола е под формата на тартаратна сол.

---

Издание на Патентното ведомство на Република България  
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Курукафова

---

Пор. № 68046

Тираж: 40 СР