

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **031444**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.01.31

(21) Номер заявки
201691734

(22) Дата подачи заявки
2015.02.26

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОГО РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ С НИЗКОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ НОРАДРЕНАЛИНА

(31) **MI 2014 A 000306**

(32) **2014.02.27**

(33) **IT**

(43) **2016.12.30**

(86) **PCT/EP2015/054021**

(87) **WO 2015/128418 2015.09.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИНТЕТИКА С.А. (CH)

(72) Изобретатель:
**Митидьери Аугусто (CH), Донати
Элизабетта (IT), Каронцоло Никола
(CH)**

(74) Представитель:
Агурев А.П., Фелицына С.Б. (RU)

(56) **US-A1-2005070613**

US-A1-2004054012

FR-A1-2880807

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, 1 June 1990 (1990-06-01), pages 175-183, XP024531687, ISSN: 0165-0270, DOI: 10.1016/0165-0270(90)90138-6 [retrieved on 1990-06-01], page 176, column 1, line 21-37, page 177, column 1, line 8-26, page 177, column 2, line 31, page 178, column 2, line 42, table 1, page 181, column 2, line 25-42

(57) Прежде всего, изобретение касается способа получения стабильных растворов для инъекций с низким содержанием норадреналина, который включает растворение норадреналина и необязательно наполнителя в дезоксигенированной или дегазированной воде, фильтрование полученного раствора норадреналина в атмосфере инертного газа, распределение (разлив) раствора в атмосфере инертного газа и стерилизацию, предпочтительно нагреванием. В изобретении также представлены стабильные растворы для инъекций с низким содержанием норадреналина, практически свободные от консервантов и/или антиоксидантов, а также их применение в области медицины и фармацевтики.

B1

031444

**031444
B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается способа получения стабильных растворов для инъекций с низкой концентрацией норадреналина.

Настоящее изобретение относится к области фармацевтической технологии и промышленных способов получения активных ингредиентов.

В частности, настоящее изобретение касается способа получения растворов для инъекций, содержащих норадреналин в низкой концентрации в качестве активного ингредиента, и высокостабильных растворов для инъекций с низкой концентрацией норадреналина, которые получаются этим способом.

Предшествующий уровень техники

Норадреналин или норэпинефрин является катехоламином или соединением типа амина со структурой, близкой катехину, и имеет химическую формулу $C_8H_{11}NO_3$.

С физиологической точки зрения, норадреналин является химическим медиатором с симпатомиметическим действием на передачу нервных импульсов в нейроэффektorных синапсах симпатической нервной системы. Норадреналин высвобождается в постанглионарных ортосимпатических (или симпатических) нервных окончаниях и в мозговом веществе надпочечников и действует на оба типа адренергических рецепторов, ответственных за действие симпатомиметиков на уровне различных эффекторных органов, но с преобладанием действия альфа-типа.

С фармакологической точки зрения, норадреналин выполняет множество функций, главным образом, на уровне системы кровообращения. Он вызывает сужение сосудов артериол с повышением периферического сопротивления и артериального давления.

Норадреналин практически не оказывает явных эффектов на сердце, но может вызывать, по рефлекторным путям, снижение сердечного ритма посредством рефлекса блуждающего нерва. Норадреналин также вызывает умеренное расслабление гладких мышц бронхов и мышц желудочно-кишечного тракта и умеренное действие на уровне центральной нервной системы и мозгового кровообращения.

С терапевтической точки зрения он применяется ради его вазопрессорных эффектов в условиях острой гипотензии, особенно если она сопровождается потерей тонуса периферических сосудов.

Как правило, действие норадреналина недолговечно, так как эта молекула быстро инактивируется в организме через два метаболических пути: окислительного дезаминирования, осуществляемого оксидазой, и метилирования, осуществляемого метилтрансферазой.

Норадреналин обычно вводится в виде раствора, путем медленного внутривенного вливания, и он находит применение в случае сердечно-сосудистой недостаточности, в шоковых состояниях, связанных с низким периферическим сопротивлением, при так называемом септическом шоке, а также для восстановления и поддержания физиологического уровня кровяного давления.

В продаже имеются растворы норадреналина для инъекций, в концентрации 1 мг/мл.

Норадреналин, как и все катехоламины вообще, имеет тот недостаток, что он легко разлагается при воздействии кислорода воздуха. При контакте с кислородом норадреналин разлагается, образуя хиноновые побочные продукты, т.е. соединения, которые придают сильную окраску фармацевтическим растворам, тем самым свидетельствуя о денатурации активного начала.

В практике фармацевтической технологии эта проблема, по крайней мере, частично устраняется путем добавления антиоксидантов и/или консервантов в растворы норадреналина для инъекций.

В качестве антиоксидантов для стабилизации растворов норадреналина для инъекций обычно применяются сульфиты. Однако применение сульфитов не лишено недостатков, так как их присутствие в фармацевтических препаратах связано с повышенным риском возникновения аллергических реакций или сенсibilизации.

Кроме того, сульфиты в водном растворе обычно взаимодействуют с адреналином через реакции присоединения. Эти реакции ускоряются при воздействии нагревания на раствор, например, как это происходит в процессе высокотемпературной стерилизации растворов для инъекций.

Для преодоления этих проблем были разработаны способы получения растворов норадреналина для инъекций, в которых используются технологии упаковки в режиме глубокого вакуума.

Однако существующие технологии оказались неадекватными, в особенности применительно к процессам, в которых конечная стадия стерилизации раствора проводится при высокой температуре. В самом деле, эти условия повышают риск порчи активного начала. Для денатурации норадреналина, содержащегося в водном растворе, достаточно наличия кислорода или даже следов металлов в растворах для инъекций.

В настоящее время существует потребность в технологиях получения растворов норадреналина для инъекций в низкой концентрации для медицинского применения, которые будут устойчивыми и простыми в изготовлении.

Сущность изобретения

Одним из объектов настоящего изобретения является обеспечение способа получения растворов норадреналина для инъекций с низкой концентрацией активного ингредиента, который будет стабильным и обеспечит лучший профиль соблюдения и безопасности для пациента.

Другим объектом изобретения является получение растворов для инъекций с низкой концентрацией

норадреналина, которые будут очень стабильными и свободными от аллергенных веществ - консервантов или антиоксидантов типа сульфитов.

Заявитель обнаружил, что раствор норадреналина для инъекций, в частности, стабильный даже в отсутствие консервантов и антиоксидантов, получается при соблюдении комбинации определенных условий в области технологии фармацевтического производства.

В соответствии с общим аспектом изобретение касается способа получения раствора для инъекций с низкой концентрацией норадреналина, который очень стабилен в отсутствие антиоксидантов или консервантов, как определено по любому из пп.1-8.

В соответствии с этим первым аспектом предусмотрен способ получения раствора для инъекций с низкой концентрацией норадреналина, включающий следующие стадии:

- a) растворение норадреналина и необязательно наполнителя в дезоксигенированной или дегазированной воде,
- b) доведение pH полученного раствора до значения в пределах 3,2-3,6 добавлением соляной кислоты,
- c) фильтрование полученного раствора норадреналина в атмосфере инертного газа,
- d) распределение (разлив) раствора в атмосфере инертного газа,
- e) стерилизация раствора.

В способе по изобретению окисление норадреналина практически предотвращается использованием дегазированной или дезоксигенированной воды, как правило, путем пропускания или продувания струей инертного газа и выполнения последующих стадий практически в отсутствие воздуха или кислорода, за счет использования инертного газа.

Условия, приведенные выше, в сочетании с кислыми значениями pH у раствора норадреналина, выбранными в диапазоне от 3,2 до 3,6, в особенности от 3,3 до 3,6, предотвращают или существенно уменьшают возможность окисления и/или рацемизации норадреналина, тем самым предотвращая его денатурацию и образование правовращающего изомера, который обладает меньшей терапевтической активностью.

Авторы изобретения обнаружили, что при конкретных условиях способа по изобретению полученный раствор норадреналина обладает стабильностью, которая, по меньшей мере, равна таковой у растворов для инъекций с такой же концентрацией норадреналина с добавлением сульфитов в соответствии с предшествующим уровнем техники, при этом устраняются риски, связанные с использованием консервантов.

Кроме того, заявитель обнаружил, что рацемизация происходит при значениях pH ниже 3, а при значениях, выбранных по изобретению, она практически отсутствует. С другой стороны, заявитель обнаружил, что частота окислительных явлений, ведущих к образованию основного продукта разложения, т.е. артеренона, возрастает при значениях pH выше 4.

В соответствии с другим аспектом настоящим изобретением предусмотрены растворы норадреналина для инъекций, которые стабильны, практически не содержат консервантов, комплексообразующих веществ и/или антиоксидантов, как определено по любому из пп.9-16.

В некоторых воплощениях изобретения норадреналин представлен основанием норадреналина или фармацевтически приемлемой солью норадреналина типа тартрата или битартрата или битартрата моногидрата норадреналина.

В соответствии с некоторыми воплощениями устойчивый раствор норадреналина получают способом, описанным выше.

В соответствии с некоторыми предпочтительными воплощениями раствор для инъекций имеет низкую концентрацию норадреналина в пределах от 0,04 до 0,20 мг/мл.

В соответствии со следующим аспектом предусмотрены стабильные растворы для инъекций с содержанием норадреналина в пределах от 0,04 до 0,20 мг/мл для применения в медицине, в частности для лечения сердечно-сосудистой недостаточности, при шоковых состояниях, связанных с низким периферическим сопротивлением, либо для восстановления и/или сохранения физиологического уровня давления.

В соответствии со следующим аспектом предусмотрен способ лечения сердечно-сосудистой недостаточности, особенно при шоковых состояниях, связанных с низким периферическим сопротивлением, либо для восстановления и/или поддержания физиологического уровня давления, который включает введение эффективного количества раствора норадреналина для инъекций, который стабилен, практически не содержит консервантов и/или антиоксидантов, как определено по любому из прилагаемых пп.9-16.

Как правило, стабильные растворы норадреналина по изобретению вводятся путем внутривенной или внутриартериальной инъекции. В некоторых воплощениях предусмотрено вливание терапевтически активного количества вышеприведенного стабильного раствора норадреналина по изобретению.

Подробное описание изобретения

Заявитель установил способ получения растворов норадреналина для инъекций, в частности, с низкими концентрациями, которые особенно стабильны в отсутствие антиоксидантов, консервантов и/или комплексообразующих средств.

В соответствии с некоторыми аспектами изобретение при этом касается способа получения растворов норадреналина для инъекций, в частности с содержанием норадреналина от 0,04 до 0,20 мг/мл, включающего следующие стадии:

- а) растворение норадреналина и необязательно наполнителя в дезоксигенированной или дегазированной воде, получая раствор норадреналина,
- б) доведение рН раствора норадреналина до значения от 3,2 до 3,6 добавлением водного раствора соляной кислоты,
- с) фильтрование раствора норадреналина, полученного на стадии б), в атмосфере инертного газа, как правило, азота,
- д) распределение (разлив) раствора норадреналина из стадии с) в атмосфере инертного газа, как правило, азота,
- е) стерилизация раствора норадреналина, полученного на стадии д).

В соответствии с некоторыми воплощениями изобретения, стадия растворения включает растворение от 0,04 до 0,20 мг норадреналина на 1 мл воды для инъекций.

Как правило, для приготовления раствора используется дегазированная или деаэрированная, дистиллированная, стерилизованная, апиrogenная вода для фармацевтического применения.

В соответствии с некоторыми воплощениями дезоксигенированную или дегазированную воду получают путем продувания или пропускания струи инертного газа, как правило, на основе азота или такого инертного газа, как аргон.

В способе по изобретению можно использовать любой инертный газ, как-то азот, аргон и их смеси, для удаления кислорода или воздуха на одной или нескольких стадиях и для ограничения риска окисления норадреналина, содержащегося в водном растворе для инъекций.

Как правило, на стадии а) норадреналин и любые необязательные наполнители растворяют в воде для фармацевтических стерильных препаратов, к примеру деаэрированной или дегазированной путем пропускания или продувания инертным газом. Растворение может проводиться в подходящем инертном сосуде, из которого был удален воздух или кислород пропусканием инертного газа.

При растворении норадреналина в сосуд или ёмкость для растворения может подаваться инертный газ, чтобы удалить остатки кислорода.

В соответствии с некоторыми воплощениями по завершении стадии а) способ полученный раствор норадреналина для инъекций имеет остаточное содержание кислорода, равное или меньше 100 ppb (частей на миллиард).

На стадии б) способа водный раствор норадреналина доводят точно до выбранного значения рН в пределах от 3,2 до 3,6, предпочтительно в пределах рН от 3,3 до 3,6, в особенности до значения рН 3,4, например, обычно путем добавления 1N HCl, чтобы дополнительно стабилизировать раствор, уменьшая разложение норадреналина.

Заявитель действительно установил, что значения рН раствора выше 3,6 вызывают повышение образования артеренона, а при значениях рН ниже 3,2 появляется все больше d-норадреналина.

Неожиданно оказалось, что даже небольшое отклонение или доведение значения рН раствора норадреналина для инъекций от 3,1 до 3,2, а еще больше и в особенности от 3,1 до 3,3, вызывает значительное снижение или отсутствие рацемизации норадреналина в d-норадреналин и повышение терапевтической активности, а также стабильности раствора для инъекций.

Таким образом, конкретные условия способа по изобретению сводят к минимуму образование артеренона, главного продукта разложения норадреналина, и энантиомера d-норадреналина, проявляющего меньшую терапевтическую активность.

Стадия фильтрования с) в способе осуществляется путем пропускания раствора, содержащего норадреналин, через фильтр типа фильтра для стерилизации. Прохождение раствора норадреналина через фильтр может быть ускорено путем продувания струей инертного газа, который действует в качестве носителя.

Подходящими фильтрами являются те, что используются в фармацевтической технологии для приготовления стерильных растворов для инъекций.

На стадии д) раствор норадреналина распределяется (разливается) в подходящие апиrogenные сосуды типа флаконов или ампул, предпочтительно в присутствии инертного газа, обычно азота, чтобы свести к минимуму объем остаточного кислорода в головке запечатанного флакона и предотвратить окислительные эффекты, которые могут повлиять на стабильность самого раствора.

Проведение обеих стадий с) и д) соответственно для фильтрации и заполнения в атмосфере азота, служит главной цели - свести содержание остаточного кислорода в растворе норадреналина для инъекций до очень низкого уровня или совсем без кислорода.

В некоторых воплощениях по окончании стадии д) полученный раствор норадреналина для инъекций имеет остаточное содержание кислорода, равное или меньше 100 ppb (частей на миллиард).

Стадия стерилизации разбавленного раствора норадреналина может осуществляться путем нагревания, как правило, при температуре выше 100°C, в течение времени, подходящего для стерилизации, к примеру, равного или больше 15 мин.

Неожиданно оказалось, что растворы норадреналина для инъекций при низкой концентрации стабильны после стерилизации в течение 15 мин при 121°C.

Авторы изобретения обнаружили, что практически полное отсутствие воздуха или кислорода и доведение раствора до значения pH в пределах от 3,2 до 3,6, в частности, примерно pH 3,4, повышает стабильность раствора норадреналина, что позволяет хранить его при комнатной температуре в течение длительного времени, вплоть до 6 месяцев.

В соответствии с некоторыми аспектами изобретения, стадии способа получения проводятся в стерильных условиях с тем, чтобы избежать бактериального загрязнения раствора норадреналина.

В соответствии со следующим аспектом, настоящим изобретением предусмотрены растворы норадреналина для инъекций, которые стабильны и практически свободны от консервантов и/или антиоксидантов и необязательно содержат наполнитель, при этом концентрация норадреналина составляет от 0,04 до 0,2 мг/мл и pH от 3,2 до 3,6.

В некоторых воплощениях стабильные растворы норадреналина для инъекций практически свободны от консервантов и/или антиоксидантов, а концентрация норадреналина составляет от 0,04 до 0,2 мг/мл и pH от 3,2 до 3,6, предпочтительно между 3,3 и 3,6.

В рамках изобретения под термином "практически свободный от консервантов и/или антиоксидантов" подразумевается то, что консерванты и/или антиоксиданты, если они есть, присутствуют в виде примесей, обычно в количестве менее 0,005 мас.%, при определении методом HPLC-MS.

В некоторых воплощениях растворы норадреналина для инъекций свободны от антиоксидантов и/или консервантов.

Как правило, стабильный раствор для инъекций представляет собой раствор на водной основе и может быть получен способом по любому из воплощений, описанных выше.

В соответствии с некоторыми воплощениями раствор для инъекций по изобретению содержит наполнитель, обычно NaCl, в частности в концентрации от 8,2 до 8,6 мг/мл, к примеру, равной 8,4 мг/мл.

Раствор для инъекций по изобретению имеет особенно низкое содержание кислорода, растворенного в водном растворителе, как правило, менее 100 ppb (частей на миллиард).

В соответствии с некоторыми воплощениями стабильный раствор норадреналина для инъекций по изобретению содержит менее 0,05 мас.% артеренона. В соответствии с этими и другими воплощениями изобретения стабильный раствор норадреналина для инъекций по изобретению имеет кислое значение pH в пределах от 3,2 до 3,6, предпочтительно от 3,3 до 3,6, а содержание энантиомера d-норадреналина может быть равно или менее 5 мас.% относительно общей массы действующего начала (норадреналина в одной из его активных форм), присутствующего в растворе.

В некоторых воплощениях раствор для инъекций по изобретению имеет значение pH от 3,3 до 3,6 и содержание энантиомера d-норадреналина, равное или меньше 2 мас.% или 1 мас.% относительно общей массы норадреналина, присутствующего в растворе.

В соответствии с некоторыми воплощениями содержащийся в растворе для инъекций норадреналин находится в виде фармацевтически приемлемой соли, к примеру битартрата.

Раствор норадреналина для инъекций обладает удивительной стабильностью, даже при высоких температурах. Авторы изобретения провели исследования по стабильности с растворами норадреналина для инъекций при 40°C и обнаружили, что в этих температурных условиях стабильность сохраняется по меньшей мере 3 месяца.

В соответствии с настоящим изобретением его авторы достигли значительных преимуществ, включая неожиданное повышение стабильности растворов для инъекций при концентрации от 0,04 до 0,2 мг/мл и поразительно низкий уровень примесей при pH 3,2-3,6, в частности от 3,3 до 3,6, что определяет значительное улучшение профиля безопасности продукта.

Кроме того, растворы с низкой концентрацией норадреналина удивительно стабильны при комнатной температуре в течение по меньшей мере 6 месяцев.

Как правило, растворы для инъекций с низкой концентрацией норадреналина по изобретению разливают в стерильные ёмкости типа флаконов или ампул в модифицированной атмосфере, например, в присутствии инертного газа, содержащего в основном азот и/или аргон.

В соответствии со следующим аспектом настоящее изобретение касается фармацевтических композиций, содержащих норадреналин в количестве от 0,04 до 0,2 мг/мл, полученных способом по любому из описанных выше воплощений, и фармацевтически приемлемый носитель и/или наполнитель.

Фармацевтически приемлемые носители и наполнители включают вещества, которые обычно применяются в методах получения фармацевтических и медицинских устройств.

Настоящее изобретение претендует на приоритет от итальянской патентной заявки MI2014A000306 от 27 февраля 2014 г., содержание которой полностью включено сюда в качестве ссылки.

Далее настоящее изобретение будет описано на следующих примерах, которые приводятся только в целях иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение.

Пример 1.

Исследовали 4 разбавленных раствора норадреналина в различной концентрации: разбавленный раствор, содержащий 0,04 мг/мл (2 мг/50 мл) норадреналина, разбавленный раствор, содержащий 0,06

мг/мл (3 мг/50 мл) норадреналина, разбавленный раствор, содержащий 0,12 мг/мл (6 мг/50 мл) норадреналина, разбавленный раствор, содержащий 0,20 мг/мл (10 мг/50 мл) норадреналина. Растворы норадреналина готовили с использованием дезоксигенированной путем азотирования воды (остаточный кислород <100 ppb).

Растворы норадреналина получали способом, который включает следующие схематические стадии:

- растворение действующего начала и наполнителей в воде, дезоксигенированной путем дегазации в атмосфере азота,
- фильтрация раствора в атмосфере азота,
- распределение (разлив) раствора в атмосфере азота,
- стерилизация флаконов при 121°C в течение 15 мин.

После внесения в блендер воду для инъекций дегазировали путем кипячения, а затем охлаждали до 25°C. Добавляли хлорид натрия и норадреналин битартрат именно в этом порядке. Раствор выдерживали с перемешиванием, поддерживая постоянное продувание азотом в течение 10 мин.

Через 10 мин измеряли значение pH раствора и доводили его 1N соляной кислотой до pH 3,4, в любом случае в пределах pH 3,2-3,6.

	2 мг/50 мл	3 мг/50 мл	6 мг/50 мл	10 мг/50 мл
pH	3,4	3,5	3,4	3,5

Раствор фильтровали под давлением азота в атмосфере азота и распределяли в прозрачные стеклянные флаконы на 50 мл. Затем флаконы подвергали окончательной стерилизации в автоклаве в условиях многократного уничтожения (121°C в течение 15 мин).

Проведенные после стерилизации испытания флаконов дали следующие результаты:

	2 мг/50 мл	3 мг/50 мл	6 мг/50 мл	10 мг/50 мл
Цвет и прозрачность	соответствует	соответствует	соответствует	соответствует
pH раствора	3,4	3,5	3,4	3,5
Титр норадреналина (HPLC)	99,3%	99,2%	98,8%	98,7%
Титр артеренона (HPLC)	не обнаружено	не обнаружено	не обнаружено	< 0,05%
Титр примесей (HPLC)	не обнаружено	не обнаружено	< 0,05%	< 0,05%

Пример 2. Устойчивость разбавленных растворов норадреналина

Устойчивость: 4 препарата с концентрацией норадреналина в 0,04 мг/мл, 0,06 мг/мл, 0,12 мг/мл, 0,20 мг/мл соответственно помещали при 25 и 40°C.

Через 6 месяцев при 25°C и 3 месяца при 40°C растворы оставались неизменными с физико-химической точки зрения.

Титр норадреналина составлял более 90%. Примесь артеренона всегда была менее 0,2%, а общее количество других примесей составляло менее 0,5%. Концентрация энантиомера всегда составляла менее 10%.

Пример 3.

Растворы для инъекций с низкой концентрацией норадреналина

	На 1 мл	На 50 мл
Норадреналин 0,04 мг/мл	На 1 мл	На 50 мл
Норадреналин битартрат	0,08* мг	4,00* мг
Хлорид натрия	8,4 мг	420,0 мг
Соляная кислота	довести до pH 3,3-3,6	довести до pH 3,3-3,6
Вода для инъекций	до 1 мл	до 50 мл

*Соответствует 0,04 мг и 2,00 мг основания норадреналина соответственно

Пример 4.

Растворы для инъекций с низкой концентрацией норадреналина

	На 1 мл	На 50 мл
Норадреналин 0,06 мг/мл	На 1 мл	На 50 мл
Норадреналин битартрат	0,12* мг	6,00* мг
Хлорид натрия	8,4 мг	420,0 мг
Соляная кислота	довести до pH 3,3-3,6	довести до pH 3,3-3,6
Вода для инъекций	до 1 мл	до 50 мл

*Соответствует 0,06 и 3,00 мг основания норадреналина соответственно

Пример 5.

Растворы для инъекций с низкой концентрацией норадреналина

Норадреналин 0,12 мг/мл	На 1 мл	На 50 мл
Норадреналин битартрат	0,24* мг	12,00* мг
Хлорид натрия	8,4 мг	420,0 мг
Соляная кислота	довести до pH 3,3-3,6	довести до pH 3,3-3,6
Вода для инъекций	до 1 мл	до 50 мл

*Соответствует 0,12 и 6,00 мг основания норадреналина соответственно

Пример 6.

Растворы для инъекций с низкой концентрацией норадреналина

Норадреналин 0,20 мг/мл	На 1 мл	На 50 мл
Норадреналин битартрат	0,40* мг	20,00* мг
Хлорид натрия	8,4 мг	420,0 мг
Соляная кислота	довести до pH 3,3-3,6	довести до pH 3,3-3,6
Вода для инъекций	до 1 мл	до 50 мл

*Соответствует 0,20 мг и 10,0 мг основания норадреналина соответственно

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения стабильного раствора для инъекций, содержащего от 0,04 до 0,20 мг/мл норадреналина, который включает следующие стадии:

- растворение норадреналина в дезоксигенированной или дегазированной воде до получения концентрации раствора от 0,04 до 0,20 мг/мл,
- доведение pH полученного раствора до значения в пределах от 3,2 до 3,6 добавлением соляной кислоты,
- фильтрация полученного раствора норадреналина в атмосфере инертного газа,
- распределение (разлив) раствора норадреналина в атмосфере инертного газа,
- стерилизация раствора норадреналина.

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий растворение наполнителя на стадии а).

3. Способ по п. 1 или 2, в котором дезоксигенированную или дегазированную воду получают путем пропускания струи инертного газа.

4. Способ по п. 3, в котором вода, дезоксигенированная путем пропускания струи инертного газа, имеет содержание кислорода менее 100 ppb (частей на миллиард).

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором инертный газ выбран из азота, аргона или их смесей.

6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором на стадии б) значение pH составляет от 3,3 до 3,6.

7. Способ по п. 2, в котором наполнитель, растворяемый на стадии а), представлен хлоридом натрия.

8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором стадия а) включает перемешивание раствора норадреналина в атмосфере азота.

9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором стадия стерилизации е) проводится путем нагревания.

10. Стабильный раствор норадреналина для инъекций, в котором растворителем является дегазированная или дезоксигенированная вода, концентрация норадреналина составляет от 0,04 до 0,20 мг/мл, а значение pH составляет 3,2-3,6.

11. Стабильный раствор норадреналина для инъекций по п. 10, в котором значение pH составляет от 3,3 до 3,6.

12. Стабильный раствор норадреналина для инъекций по п. 10 или 11, полученный способом по любому из пп. 1-9.

13. Стабильный раствор норадреналина для инъекций по любому из пп. 10-12, дополнительно включающий наполнитель.

14. Стабильный раствор норадреналина для инъекций по п. 13, в котором наполнитель представлен хлоридом натрия.

15. Стабильный раствор норадреналина для инъекций по любому из пп. 10-14, в котором содержание кислорода равно или меньше 100 ppb (частей на миллиард).

16. Стабильный раствор норадреналина для инъекций по любому из пп. 10-15, который свободен от антиоксидантов и/или консервантов.

17. Стабильный раствор норадреналина для инъекций по любому из пп. 10-16, предназначенный для применения при лечении сердечно-сосудистой недостаточности, при шоковых состояниях, связанных с низким периферическим сопротивлением, либо для восстановления и/или сохранения физиологического уровня давления.

