

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 740**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2018** **PCT/CN2018/111611**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.12.2019** **WO19242181**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2018** **E 18923679 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2023** **EP 3811941**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene ilaprazol y una sal del mismo y un método de preparación para la misma**

30 Prioridad:

22.06.2018 CN 201810652046

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2024

73 Titular/es:

LIVZON PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD
(100.0%)
38, Chuangye North Road, Jinwan District
Zhuhai, Guangdong 519090, CN

72 Inventor/es:

WANG, TAO;
HOU, XUEMEI;
CHENG, CAIHUA;
LU, WENQI;
KONG, XIANGSHENG;
ZHANG, XIANGNA;
TU, ZENGQING;
ZHANG, YURONG;
WU, XIAOHONG;
LI, JING;
CHEN, HONGDAN y
CHEN, JIALU

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 969 740 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que contiene ilaprazol y una sal del mismo y un método de preparación para la misma

5 **Referencia cruzada a solicitud relacionada**

Esta solicitud reivindica la prioridad respecto a la solicitud de patente china CN201810652046.X presentada el 22 de junio, 2018.

10 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al campo técnico de la medicina, en particular a una composición farmacéutica que comprende ilaprazol y una sal del mismo y un método de preparación para la misma.

15 **Antecedentes de la invención**

El nombre químico del ilaprazol sódico es 5-(1-hidro-pirrol-1-il)-2-[[4-metoxi-3-metil]-2-piridil]-metil]-sulfinil-1-hidro-bencimidazol sal sódica de ilaprazol. El ilaprazol es la última generación de inhibidor de la bomba de protones (PPI) desarrollado y comercializado por Livzon Group. Se usa mucho en enfermedades del aparato digestivo relacionadas con varios ácidos, tal como úlcera duodenal, úlcera gástrica, esofagitis por reflujo y similares. Comparado con otros PPI, el ilaprazol tiene las ventajas de la actividad antiácido más fuerte, sin diferencias individuales en el tratamiento, y capacidad más fuerte para controlar el ácido por la noche, etc., y se espera que se convierta en el producto central en el mercado de los PPI.

Las publicaciones de patentes chinas CN1184970C y CN1225240C divulgan comprimidos orales de ilaprazol y formulaciones de micropartículas de ilaprazol, respectivamente. Sin embargo, la administración oral de tales comprimidos con recubrimiento entérico y micropartículas con recubrimiento entérico solo es adecuada para el tratamiento de úlcera péptica debido al daño ulceroso benigno al estómago y mucosa duodenal realizado por el ácido gástrico y pepsina.

Tanto el documento CN102038648B como el CN105769778A divulgan ilaprazol sódico en polvo para inyección y un método de preparación para el mismo. Ese ilaprazol sódico en polvo para inyección está destinado a la administración en pacientes graves que no pueden tomar medicinas orales, por ejemplo, pacientes con hemorragia de úlcera péptica, hemorragia de lesión de la mucosa gástrica aguda producida en caso de úlcera reactiva, daño a la mucosa gástrica agudo tal como traumatismo múltiple y otras reacciones de estrés graves, así como destinado a la prevención de enfermedades graves (tal como hemorragia cerebral, traumatismo grave, etc.) y hemorragia gastrointestinal superior producida por cirugía gástrica y similares.

Se divulgan composiciones adicionales de ilaprazol en los documentos CN 105 769 777 A, CZ 2 009 417 A3 y WO 95/23140 A1.

Sin embargo, actualmente no hay trabajo de investigación adicional sobre cómo controlar de forma más eficaz la hemorragia por lesión de la mucosa gástrica aguda, daño a la mucosa gástrica agudo tal como traumatismo múltiple y otras reacciones de estrés graves, y sobre formulaciones de ilaprazol en polvo para inyección que tengan una calidad más fiable.

Compendio de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende ilaprazol y una sal del mismo con pocas reacciones adversas y propiedades estables que cumpla los requisitos clínicos, y un método de preparación para la misma.

El objeto anterior de la presente invención se logra mediante las siguientes soluciones técnicas.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica según la reivindicación 1.

Preferiblemente, la cantidad del derivado de ilaprazol en la composición no es más del 1,2% en peso, preferiblemente no más del 1,1% en peso, más preferiblemente no más del 1,0% en peso, más preferiblemente no más del 0,9% en peso, lo más preferiblemente no más del 0,8% en peso, y, por ejemplo, la cantidad del derivado de ilaprazol en la composición no es más del 0,7% en peso, no más del 0,6% en peso, no más del 0,5% en peso.

La sal de ilaprazol es ilaprazol sódico.

El derivado de ilaprazol se basa en ilaprazol sulfona, ilaprazol tioéter, ilaprazol carboxil iluro, ilaprazol hidroxil iluro e ilaprazol mercaptometil iluro.

La cantidad total de ilaprazol iluro en la composición no es más del 0,9% en peso, preferiblemente no más del 0,8% en peso, más preferiblemente no más del 0,7% en peso, más preferiblemente no más del 0,6% en peso, lo más preferiblemente no más del 0,5% en peso, tal como no más del 0,4% en peso, no más del 0,3% en peso.

- 5 El derivado de ilaprazol es ilaprazol sulfona, ilaprazol tioéter, ilaprazol carboxil iluro, ilaprazol hidroxil iluro e ilaprazol mercaptometil iluro. La cantidad del ilaprazol carboxil iluro en la composición no es más del 0,3% en peso.

La proporción en masa de ilaprazol sulfona respecto al ilaprazol tioéter es 1:0,5-2, preferiblemente 1:0,5-1 o 1:1.2, más preferiblemente 1:1.

- 10 Según la reivindicación 1, la composición farmacéutica comprende las siguientes partes en peso para sustancias:

ilaprazol sódico	98,7-99,8 partes;
ilaprazol sulfona	0,1-0,2 partes;
15 ilaprazol tioéter	0,1-0,2 partes;
ilaprazol carboxil iluro	0,1-0,3 partes;
ilaprazol hidroxil iluro	0,1-0,3 partes;
ilaprazol mercaptometil iluro	0,1-0,3 partes.

- 20 En una solución técnica más preferida, la composición farmacéutica comprende las siguientes partes en peso para sustancias:

ilaprazol sódico	98,7 partes;
ilaprazol sulfona	0,2 partes;
25 ilaprazol tioéter	0,2 partes;
ilaprazol carboxil iluro	0,3 partes;
ilaprazol hidroxil iluro	0,3 partes;
ilaprazol mercaptometil iluro	0,3 partes.

- 30 En otro aspecto, la presente invención también proporciona un polvo para inyección que comprende la composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente y un soporte farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, el soporte farmacéuticamente aceptable es manitol y EDTA-2Na.

- 35 Preferiblemente, la proporción en peso respecto a EDTA-2Na es 10-50:1, preferiblemente 30:1.

Preferiblemente, la proporción en peso entre el ilaprazol o una sal del mismo y el derivado de ilaprazol (es decir, la composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente) en total, manitol, y EDTA-2Na en el polvo para inyección es 1:3-5:0,1-0,3, preferiblemente 1:3:0,1.

- 40 Preferiblemente, el pH del polvo para inyección es 10,5-11,5, preferiblemente 11.

En un aspecto adicional, la presente invención también proporciona un método para preparar el polvo para inyección como se ha descrito anteriormente, que comprende las siguientes etapas:

- 45 (1) pesar la composición según la invención y el soporte farmacéuticamente aceptable según sus cantidades prescritas;
- (2) disolver el soporte farmacéuticamente aceptable en agua para inyección, y ajustar el pH de la solución obtenida a 10,5-11,5, preferiblemente 10,5, con solución de hidróxido de sodio 2 mol/l, después añadir las cantidades
- 50 prescritas de la composición según la invención a la solución, y después de que el ilaprazol o una sal del mismo y el derivado de ilaprazol se haya disuelto por completo, ajustar el pH de la solución obtenida a 10,5-11,5, preferiblemente 11, con solución de hidróxido de sodio 2 mol/l, y por último añadir agua para inyección de 4°C a la solución hasta 15000 mg;
- 55 (3) esterilizar la solución obtenida en la etapa (2) mediante filtración dos veces con una membrana de filtro que tiene un tamaño de poro de 0,2 µm y liofilizar el filtrado obtenido para obtener polvos liofilizados para inyección, que después se sellan con un tapón en una bomba de vacío, retirar de la bomba de vacío y tapar con una cápsula de aluminio.

- 60 La presente invención también proporciona una composición según la invención para uso en tratar una enfermedad del aparato digestivo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente a un paciente en necesidad, en donde, preferiblemente, la enfermedad del aparato digestivo se selecciona del grupo que consiste en úlcera duodenal, úlcera gástrica y esofagitis por reflujo.

- 65 Los nombres químicos y progresos de preparación de los derivados de ilaprazol descritos en la presente invención son como sigue:

ilaprazol tioéter: 2-[[[(4-metoxi-3-metil)-2-piridil]-metiltio]-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-bencimidazol

Progreso de preparación:

Se disolvieron 10,0 g (46,4 mmol) de 5-(1H-pirrol-1-il)-2-mercaptobencimidazol y 3,71 g (92,8 mmol) de NaOH en 100 ml de metanol, y se calentó a 50°C para disolver, obteniendo de esta manera una solución de reacción. Se disolvieron 9,65 g (46,4 mmol) de clorhidrato de 4-metoxi-2-clorometil-3-metilpiridina en 100 ml de metanol, y después se añadió a la solución de reacción. Después de someter a reflujo durante 1,5 h, una gran cantidad de sólido amarillo precipitó, y la reacción se siguió por TLC hasta que la reacción estuvo completa. Se añadieron 200 ml de agua a la solución de reacción, y la mezcla obtenida se agitó durante 30 min, se filtró con succión, y la torta del filtro se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 16,1 g de 2-[[[(4-metoxi-3-metil)-2-piridil]-metiltio]-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-bencimidazol, y el sólido resultante se refinó con diclorometano/acetato de etilo para obtener 13,2 g de sólido blancuzco, con un rendimiento del 81,2%.

ilaprazol sulfona: 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[[[(4-metoxi-3-metil)-2-piridil]-metil]-sulfonil-1H-bencimidazol

Progreso de preparación:

Se disolvió ilaprazol tioéter (7,0 g, 20,0 mmol) en 70 ml de cloroformo, a los se añadieron 50 ml de m-CPBA (13,8 g, 80,0 mol) en cloroformo a temperatura ambiente, y la reacción se siguió por TLC para control en el proceso hasta que no permanecieron materias primas. La reacción se extinguió con 70 ml de solución de carbonato de sodio saturada, y la fase orgánica se recogió y lavó con 70 ml de agua, de la que se eliminó el agua con 7,0 g de sulfato de magnesio. Después el resto se concentró a sequedad, y se purificó con una columna de gel de sílice para obtener 3,48 g de ilaprazol sulfona, con un rendimiento del 45,5%.

ilaprazol carboxil iluro: ácido-1-iluro 1-[5-(1H-pirrol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il]-4-metoxi-3-metilpiridin-2-carboxílico

Progreso de preparación:

Preparación de una muestra de destrucción: se colocaron 5 g de ilaprazol en 200 ml de una solución de destrucción [dihidrogenofosfato de potasio 0,02 mol/l-metanol (55:45), con un pH ajustado a 10,0 con solución de hidróxido de sodio 1 mol/l], y se agitó para disolver en una condición de calentamiento de 50-60°C. Después la reacción se agitó durante 20 h con conservación de calor, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida a 30-50°C para obtener una sustancia viscosa, que se secó al vacío para obtener la muestra de destrucción diana.

Purificación y separación: la muestra diana se disolvió en DMSO, y su concentración se controló a aproximadamente 100 mg/ml. El componente diana se recogió por cromatografía líquida de alto rendimiento semipreparativa, con 0,3 ml por inyección y bicarbonato de amonio 5 mM/metanol (20:60) como la fase móvil. El solvente se eliminó del componente recogido por evaporación rotatoria y el resto se liofilizó para obtener 75 mg del sólido diana.

ilaprazol hidroxil iluro: 1-[5-(1H-pirrol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il]-4-hidroxi-2,3-dimetilpiridin-1-iluro

Progreso de preparación:

Preparación de una muestra de destrucción: se colocaron 5 g de ilaprazol en 200 ml de una solución de destrucción [dihidrogenofosfato de potasio 0,02 mol/l-metanol (55:45), con un pH ajustado a 10,0 con solución de hidróxido de sodio 1 mol/l], y se agitó para disolver en una condición de calentamiento de 50-60°C. Después la reacción se agitó durante 20 h con conservación de calor, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida a 30-50°C para obtener una sustancia viscosa, que se secó al vacío para obtener la muestra de destrucción diana.

Purificación y separación: la muestra diana se disolvió en DMSO, y su concentración se controló a aproximadamente 100 mg/ml. El componente diana se recogió por cromatografía líquida de alto rendimiento semipreparativa, con 0,3 ml por inyección y bicarbonato de amonio 5 mM/metanol (20:60) como la fase móvil. El solvente se eliminó del componente recogido por evaporación rotatoria y el resto se liofilizó para obtener 25 mg del sólido diana.

ilaprazol mercaptometil iluro: 1-[5-(1H-pirrol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il]-2-mercaptometil-4-metoxi-3-metilpiridin-1-iluro

Progreso de preparación:

Preparación de una muestra de destrucción: se colocaron 5 g de ilaprazol en 200 ml de una solución de destrucción [dihidrogenofosfato de potasio 0,02 mol/l-metanol (55:45), con un pH ajustado a 10,0 con solución de hidróxido de sodio 1 mol/l], y se agitó para disolver en una condición de calentamiento de 50-60°C. Después la reacción se agitó durante 20 h con conservación de calor, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida a 30-50°C para obtener una sustancia viscosa, que se secó al vacío para obtener la muestra de destrucción diana.

Purificación y separación: la muestra diana se disolvió en DMSO, y su concentración se controló a aproximadamente 100 mg/ml. El componente diana se recogió por cromatografía líquida de alto rendimiento semipreparativa, con 0,3 ml por inyección y bicarbonato de amonio 5 mM/metanol (20:60) como la fase móvil. El solvente se eliminó del componente recogido por evaporación rotatoria y el resto se liofilizó para obtener 75 mg del sólido diana.

dímero de disulfuro de ilaprazol: 2-(2-(((1-(5-(1H-pirrol-1-il)-1H-benceno[d]imidazol-2-il)-4-metoxi-3-metilpiridin-1-iluro-2-il)-metil)-ditio)-metil)-4-metoxi-3-metilpiridin-1-iluro)-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol

Progreso de preparación:

Preparación de una muestra de destrucción: se colocaron 5 g de ilaprazol en 200 ml de una solución de destrucción [dihidrogenofosfato de potasio 0,02 mol/l-metanol (55:45), con un pH ajustado a 10,0 con solución de hidróxido de sodio 1 mol/l], y se agitó para disolver en una condición de calentamiento de 50-60°C. Después la reacción se agitó durante 20 h con conservación de calor, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida a 30-50°C para obtener una sustancia viscosa, que se secó al vacío para obtener la muestra de destrucción diana.

Purificación y separación: la muestra diana se disolvió en DMSO, y su concentración se controló a aproximadamente 100 mg/ml. El componente diana se recogió por cromatografía líquida de alto rendimiento semipreparativa, con 0,3 ml por inyección y bicarbonato de amonio 5 mM/metanol (20:60) como la fase móvil. El solvente se eliminó del componente recogido por evaporación rotatoria y el resto se liofilizó para obtener 25 mg del sólido diana.

dímero de trisulfuro de ilaprazol: 2-(2-(((1-(5-(1H-pirrol-1-il)-1H-benceno[d]imidazol-2-il)-4-metoxi-3-metilpiridin-1-iluro-2-il)-metil)-tritio)-metil)-4-metoxi-3-metilpiridin-1-iluro)-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol

Progreso de preparación:

Preparación de una muestra de destrucción: se colocaron 5 g de ilaprazol en 200 ml de una solución de destrucción [dihidrogenofosfato de potasio 0,02 mol/l-metanol (55:45), con un pH ajustado a 10,0 con solución de hidróxido de sodio 1 mol/l], y se agitó para disolver en una condición de calentamiento de 50-60°C. Después la reacción se agitó durante 20 h con conservación de calor, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida a 30-50°C para obtener una sustancia viscosa, que se secó al vacío para obtener la muestra de destrucción diana.

Purificación y separación: la muestra diana se disolvió en DMSO, y su concentración se controló a aproximadamente 100 mg/ml. El componente diana se recogió por cromatografía líquida de alto rendimiento semipreparativa, con 0,3 ml por inyección y bicarbonato de amonio 5 mM/metanol (20:60) como la fase móvil. El solvente se eliminó del componente recogido por evaporación rotatoria y el resto se liofilizó para obtener 25 mg del sólido diana.

La composición de ilaprazol en polvo para inyección proporcionada por la presente invención tiene calidad más estable, puede controlar de forma más eficaz los síntomas de hemorragia de mucosa gástrica, y tiene más significancia de aplicación clínica.

Descripción detallada de formas de realización preferidas

La presente invención se describirá adicionalmente a continuación junto con ejemplos específicos. Se debe entender que los ejemplos de la presente invención solo se usan para ilustrar la presente invención, y no se pretende que limiten el ámbito de la presente invención.

Los métodos experimentales sin condiciones específicas en los siguientes ejemplos habitualmente se llevan a cabo en condiciones convencionales o según las condiciones recomendadas por los fabricantes. A menos que se defina de otra manera, todos los términos profesionales y científicos usados en el contexto tienen el mismo significado que los familiares a los expertos en la materia.

Además, cualquier método y material similar o equivalente al contenido descrito se puede aplicar al método de la presente invención. Los métodos y materiales de implementación preferidos descritos en el presente documento son para fines de demostración solo.

Fuentes de materiales:

ilaprazol sódico: Livzon (Group) Pharmaceutical Factory

ilaprazol sulfona: preparado mediante el progreso descrito en la especificación de la presente solicitud

ilaprazol tioéter: preparado mediante el progreso descrito en la especificación de la presente solicitud

ilaprazol carboxil iluro: preparado mediante el progreso descrito en la especificación de la presente solicitud

ilaprazol hidroxil iluro: preparado mediante el progreso descrito en la especificación de la presente solicitud

ilaprazol mercaptometil iluro: preparado mediante el progreso descrito en la especificación de la presente solicitud

dímero de disulfuro de ilaprazol: preparado mediante el progreso descrito en la especificación de la presente solicitud

dímero de trisulfuro de ilaprazol: preparado mediante el progreso descrito en la especificación de la presente solicitud

La pureza de los fármacos anteriores es del 99,9%.

5 Ejemplo 1: Preparación de ilaprazol sódico en polvo para inyección

- (1) los materiales se pesaron según las cantidades prescritas: ilaprazol sódico 98,7 mg, ilaprazol sulfona 0,2 mg, ilaprazol tioéter 0,2 mg, ilaprazol carboxil iluro 0,3 mg, ilaprazol hidroxil iluro 0,3 mg, ilaprazol mercaptmetil iluro 0,3 mg, manitol 300 mg, EDTA-2Na 10 mg;
- 10 (2) se disolvieron manitol y edetato disódico en agua para inyección, y el pH de la solución obtenida se ajustó a 10,5 con solución de hidróxido de sodio 2 mol/l; el ilaprazol sódico (pureza: 99,9%), ilaprazol sulfona, ilaprazol tioéter, ilaprazol carboxil iluro, ilaprazol hidroxil iluro, e ilaprazol mercaptmetil iluro pesados en la etapa (1) se añadieron a la solución, y después de que se hubieran disuelto por completo, el pH de la solución obtenida se ajustó a 11 con solución de hidróxido de sodio 2 mol/l y por último se añadió agua para inyección a 4°C a la solución hasta 15000 mg;
- 15 (3) la solución obtenida en la etapa (2) se esterilizó mediante filtración dos veces con una membrana de filtro que tiene un tamaño de poro de 0,2 µm y el filtrado obtenido se liofilizó para obtener polvos liofilizados para inyección, que después se sellaron con un tapón en una bomba de vacío, se retiraron de la bomba de vacío y se taparon con una cápsula de aluminio.

20 Ejemplos 2-8

Las formulaciones de los ejemplos 2-8 se muestran en la tabla 1, y los métodos de preparación son el mismo que el descrito en el ejemplo 1.

25 Tabla 1: Formulaciones de los ejemplos 1-8. Los ejemplos 1-4 son según la invención y los ejemplos 5-8 no son según la invención.

Componente (mg)	ilaprazol sódico	ilaprazol sulfona	ilaprazol tioéter	ilaprazol carboxil iluro	ilaprazol hidroxil iluro	ilaprazol mercaptmetil iluro	manitol	EDTA-2Na
Ejemplo 1	98,7	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	300	10
Ejemplo 2	98,7	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	500	10
Ejemplo 3	98,7	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	300	30
Ejemplo 4	98,7	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	500	30
Ejemplo 5	98,7	0,2	0,1	0,4	0,3	0,3	300	10
Ejemplo 6	98,4	0,3	0,3	0,2	0,4	0,4	300	10
Ejemplo 7	98,7	0,2	0,1	0,3	0,4	0,3	300	10
Ejemplo 8	98,7	0,2	0,1	0,3	0,3	0,4	300	10

30 Ejemplo experimental 9

1. Prueba de transparencia

35 Se tomaron 30 mg de ilaprazol sódico en polvo para inyección preparado en el ejemplo 1 e ilaprazol sódico en polvo para inyección preparado en los siguientes tres grupos A, B y C, a los que se añadió hasta agua para inyección hasta 1 g para obtener soluciones. Las soluciones se colocaron a 4°C, 16°C, 25°C, 40°C, respectivamente con las botellas que contenían las soluciones abiertas. Se observaron cambios en el color y la transparencia de las soluciones. Como grupo blanco para la detección, se disolvieron 30 mg de manitol y 1 mg de EDTA-2Na en una cantidad adecuada de agua para inyección, a la que se añadió agua para inyección hasta 1 g, y se ensayaron simultáneamente. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Composición de ilaprazol del grupo A: el ilaprazol sódico en polvo para inyección (abreviado como A) se obtuvo según el método de preparación descrito en el ejemplo 2 en el documento CN102038648A;

45 Composición de ilaprazol del grupo B: el ilaprazol sódico en polvo para inyección (abreviado como B) se obtuvo según el método de preparación descrito en el ejemplo 1 en el documento CN105769778A;

Composición de ilaprazol del grupo C: el ilaprazol sódico en polvo para inyección (abreviado como C) se obtuvo según el método de preparación descrito en el ejemplo 2 en el documento CN105055342A.

Tabla 2

Grupo	4°C	16°C	25°C	40°C
Grupo blanco	Tiene una turbidez menor que la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 24 horas	Tiene una turbidez menor que la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 24 horas	Tiene una turbidez menor que la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 24 horas	Tiene una turbidez menor que la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 24 horas
Ejemplo 1	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 14 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 20 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 12 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 18 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 11 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 17 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 6 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 11 horas
A	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 3,5 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 5 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 4 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 7 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 4 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 6 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a 1 hora, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 3 horas
B	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 5,5 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 8 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 8 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 12 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 8 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 10 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 3 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 6 horas
C	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 3 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 7 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 2 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 4 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 1,5 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 3 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 0,5 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 2 horas

De los resultados anteriores, se puede ver que el polvo para inyección preparado en el ejemplo 1 tiene mejor transparencia en las condiciones de 4°C, 16°C, 25°C y 40°C que los polvos para inyección del grupo A, grupo B y grupo C.

5

2. Prueba de estabilidad

Los polvos para inyección preparados en los ejemplos 1-8 se colocaron a una temperatura de 60°C y una humedad relativa del 95% durante 30 días, y se tomaron muestras. Los resultados de la prueba específicos se muestran en la tabla 3 a continuación.

10

Tabla 3

Condición	Contenido de ilaprazol sódico (%)	Reducción del contenido de ilaprazol sódico comparado con el día 0 (%)	
	día 0	10 días	30 días
Ejemplo 1	98,7	0,28	0,63
Ejemplo 2	98,7	0,37	0,79
Ejemplo 3	98,7	0,35	0,81
Ejemplo 4	98,7	0,39	0,78
Ejemplo 5	98,7	1,35	1,93
Ejemplo 6	98,4	0,53	0,98
Ejemplo 7	98,7	0,47	0,91
Ejemplo 8	98,7	0,45	0,92

Como se muestra en la tabla anterior, el contenido de ilaprazol sódico en los polvos para inyección preparados en los ejemplos 1-4 y 6-8 disminuyó a una velocidad menor en las condiciones de alta temperatura y alta humedad, es decir, una temperatura de 60°C y una humedad relativa del 95%. El contenido de ilaprazol sódico en el polvo para inyección preparado en el ejemplo 1 disminuyó a la menor velocidad, teniendo el mejor efecto. El contenido de ilaprazol sódico en el polvo para inyección preparado en el ejemplo 5 disminuyó rápido.

3. Prueba farmacodinámica

(1) Modelo de prueba:

Se seleccionó el modelo de rata de hemorragia de úlcera gástrica aguda (para simular el efecto hemostático de la composición de ilaprazol sódico para inyección en la condición de hemorragia de úlcera gástrica directa).

(2) Selección de dosis:

Se puede saber por conversión de las dosis clínicamente eficaces de ilaprazol sódico para inyección y datos de investigación no clínica que, la dosis de ilaprazol sódico para inyección eficaz para un modelo de rata de úlcera gástrica inducida en el laboratorio debe estar en el intervalo de 1-10 mg/kg.

(3) Dosis de administración:

El intervalo de dosis de administración fue 0,5-10 mg/kg (0,5, 1, 2, 5, 10 mg/kg) en el estudio en roedores, y el grupo control blanco se inyectó por vía intravenosa con vehículo 1 mg/kg.

(4) Establecimiento del modelo de rata de hemorragia de úlcera gástrica

Se dividieron aleatoriamente ratas SD que pesaban 180-250 g en 5 grupos, con 5 ratas en cada grupo. Después de anestesiarse por vía intraperitoneal con pentobarbital sódico 25 g/l (1 ml/kg), se fijaron en placas, y se inyectaron con los fármacos que se van a ensayar o vehículo a través de la vena femoral.

A un cierto tiempo después de la administración (un valor de referencia es 30 min, ajustado según experimentos previos), el abdomen de cada una de las ratas se expuso y se cortó a lo largo de la línea media, después el estómago se abrió, y un trozo de cada uno del antro gástrico y la mucosa gástrica se tomó simultáneamente usando pinzas pequeñas de biopsia para formar una lesión hemorrágica aguda, construyendo de esta manera un modelo de hemorragia de úlcera. El tiempo de hemorragia de mucosa gástrica (GMBT) de cada rata se registró, y se calcularon la media, mediana y desviación estándar y se probaron estadísticamente.

(5) Agrupamiento de prueba:

Cada prueba se configuró con un grupo control blanco, grupo del ejemplo 1, grupo A, grupo B y grupo C, y los métodos de preparación de los fármacos administrados en el grupo A, grupo B y grupo C fueron los mismos que esos en la prueba de transparencia. Los resultados de la prueba se muestran en la tabla 4.

Tabla 4

Grupo/GMBT (segundo)	Dosis (mg/kg)				
	0,5	1	2	5	10
Ejemplo 1	73,0 ± 3,0	68,0 ± 2,0	62,0 ± 3,0	58,0 ± 2,0	53,0 ± 2,0
A	94,0 ± 2,0	88,0 ± 2,0	82,0 ± 2,0	74,0 ± 2,0	72,0 ± 2,0
B	105,0 ± 2,0	98,0 ± 2,0	86,0 ± 2,0	80,0 ± 2,0	78,0 ± 2,0
C	96,0 ± 2,0	89,0 ± 3,0	82,0 ± 3,0	75,0 ± 2,0	72,0 ± 3,0
Grupo control blanco	158,0 ± 2,0				

Como se muestra en la tabla anterior, el polvo para inyección preparado en el ejemplo 1 puede parar la hemorragia de forma más eficaz frente a la hemorragia de úlcera gástrica aguda en ratas, teniendo un mejor efecto.

Ejemplo 10: Preparación de ilaprazol sódico en polvo para inyección

- los materiales se pesaron según las cantidades prescritas: ilaprazol sódico (pureza: 99,9%) 98,7 mg, ilaprazol sulfona 0,2 mg, ilaprazol tioéter 0,2 mg, ilaprazol carboxil iluro 0,3 mg, ilaprazol hidroxil iluro 0,3 mg, ilaprazol mercaptmetil iluro 0,3 mg, dímero de disulfuro de ilaprazol 0,2 mg, dímero de trisulfuro de ilaprazol 0,2 mg, manitol 300 mg, EDTA-2Na 10 mg;
- se disolvieron manitol y edetato disódico en agua para inyección, y el pH de la solución obtenida se ajustó a 10,5 con solución de hidróxido de sodio 2 mol/l; el ilaprazol sódico (pureza: 99,9%), ilaprazol sulfona, ilaprazol tioéter,

ilaprazol carboxil iluro, ilaprazol hidroxil iluro, ilaprazol mercaptmetil iluro, dímero de disulfuro de ilaprazol y dinero de trisulfuro de ilaprazol pesados en la etapa (1) se añadieron a la solución, y después de que se hubieran disuelto por completo, el pH de la solución obtenida se ajustó a 11 con solución de hidróxido de sodio 2 mol/l, y por último se añadió agua para inyección a 4°C a la solución hasta 15000 mg;

- 5 (3) la solución obtenida en la etapa (2) se esterilizó mediante filtración dos veces con una membrana de filtro que tiene un tamaño de poro de 0,2 µm y el filtrado obtenido se liofilizó para obtener polvos liofilizados para inyección, que después se sellaron con un tapón en una bomba de vacío, se retiraron de la bomba de vacío y se taparon con una cápsula de aluminio.

10 Ejemplos 11-19

Las formulaciones de los ejemplos 11-19 se muestran en la tabla 5, y los métodos de preparación son el mismo que el descrito en el ejemplo 10.

15 Tabla 5. Formulaciones de los ejemplos 10-19.

Componente (mg)	ilaprazol sódico	ilaprazol sulfona	ilaprazol tioéter	ilaprazol carboxil iluro	ilaprazol hidroxil iluro	ilaprazol mercaptmetil iluro	dímero de disulfuro de ilaprazol	trímero de disulfuro de ilaprazol	manitol	EDTA- 2Na
Ejemplo 10	98,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	300	10
Ejemplo 11	98,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	500	10
Ejemplo 12	98,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	300	30
Ejemplo 13	98,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	500	30
Ejemplo 14	98,3	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	300	10
Ejemplo 15	98,0	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,2	0,1	300	10
Ejemplo 16	98,3	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,1	0,1	300	10
Ejemplo 17	98,3	0,2	0,3	0,3	0,4	0,35	0,1	0,05	300	10
Ejemplo 18	98,3	0,2	0,2	0,4	0,2	0,3	0,2	0,2	300	10
Ejemplo 19	98,2	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	300	10

Ejemplo experimental 20

20 1. Prueba de transparencia

Se tomaron 30 mg de ilaprazol sódico en polvo para inyección preparado en el ejemplo 10 e ilaprazol sódico en polvo para inyección preparado en los siguientes tres grupos A, B y C, a los que se añadió hasta agua para inyección hasta 1 g para obtener soluciones. Las soluciones se colocaron a 4°C, 16°C, 25°C, 40°C, respectivamente con las botellas
25 que contenían las soluciones abiertas. Se observaron cambios en el color y la transparencia de las soluciones. Como grupo blanco para la detección, se disolvieron 30 mg de manitol y 1 mg de EDTA-2Na en una cantidad adecuada de agua para inyección, a la que se añadió agua para inyección hasta 1 g, y se ensayaron simultáneamente. Los resultados se muestran en la tabla 6.

30 Composición de ilaprazol del grupo A: el ilaprazol sódico en polvo para inyección (abreviado como A) se obtuvo según el método de preparación descrito en el ejemplo 2 en el documento CN102038648A;

35 Composición de ilaprazol del grupo B: el ilaprazol sódico en polvo para inyección (abreviado como B) se obtuvo según el método de preparación descrito en el ejemplo 1 en el documento CN105769778A;

Composición de ilaprazol del grupo C: el ilaprazol sódico en polvo para inyección (abreviado como C) se obtuvo según el método de preparación descrito en el ejemplo 2 en el documento CN105055342A.

40 Tabla 6

Grupo	4°C	16°C	25°C	40°C
Grupo blanco	Tiene una turbidez menor que la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 24 horas	Tiene una turbidez menor que la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 24 horas	Tiene una turbidez menor que la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 24 horas	Tiene una turbidez menor que la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 24 horas
Ejemplo 10	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 13 horas, y equivalente a la de la solución	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 10 horas, y equivalente a la de la solución	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 10 horas, y equivalente a la de la solución	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 6 horas, y equivalente a la de la solución

	estándar de turbidez No. 2 después de 19 horas	estándar de turbidez No. 2 después de 17 horas	estándar de turbidez No. 2 después de 15 horas	estándar de turbidez No. 2 después de 10 horas
A	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 3,5 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 5 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 4 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 7 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 4 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 6 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a 1 hora, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 3 horas
B	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 5,5 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 8 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 8 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 12 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 8 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 10 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 3 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 6 horas
C	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 3 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 7 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 2 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 4 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 1,5 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 3 horas	Tiene una turbidez equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 1 a las 0,5 horas, y equivalente a la de la solución estándar de turbidez No. 2 después de 2 horas

De los resultados anteriores, se puede ver que el polvo para inyección preparado en el ejemplo 10 tiene mejor transparencia en las condiciones de 4°C, 16°C, 25°C y 40°C que los polvos para inyección del grupo A, grupo B y grupo C.

5

2. Prueba de estabilidad

Los polvos para inyección preparados en los ejemplos 10-19 se colocaron a una temperatura de 60°C y una humedad relativa del 95% durante 30 días, y se tomaron muestras. Los resultados de la prueba específicos se muestran en la tabla 7 a continuación.

10

Tabla 7

Condición	Contenido de ilaprazol sódico (%)	Reducción del contenido de ilaprazol sódico comparado con el día 0 (%)	
	día 0	10 días	30 días
Ejemplo 10	98,3	0,29	0,59
Ejemplo 11	98,3	0,39	0,73
Ejemplo 12	98,3	0,41	0,79
Ejemplo 13	98,3	0,38	0,75
Ejemplo 14	98,3	1,13	1,71
Ejemplo 15	98,0	0,81	1,03
Ejemplo 16	98,3	0,69	0,98
Ejemplo 17	98,3	0,73	0,97
Ejemplo 18	98,3	1,21	1,95
Ejemplo 19	98,2	0,61	0,93

Como se muestra en la tabla anterior, el contenido de ilaprazol sódico en los polvos para inyección preparados en los ejemplos 10-13 y 15-17 y 19 disminuyó a una velocidad menor en las condiciones de alta temperatura y alta humedad, es decir, una temperatura de 60°C y una humedad relativa del 95%. El contenido de ilaprazol sódico en el polvo para inyección preparado en el ejemplo 10 disminuyó a la menor velocidad, teniendo el mejor efecto. El contenido de ilaprazol sódico en los polvos para inyección preparados en los ejemplos 14 y 18 disminuyó rápido.

20

3. Prueba farmacodinámica

(1) Modelo de prueba:

Se seleccionó el modelo de rata de hemorragia de úlcera gástrica aguda (para simular el efecto hemostático de la composición de ilaprazol sódico para inyección en la condición de hemorragia de úlcera gástrica directa).

(2) Selección de dosis:

Se puede saber por conversión de las dosis clínicamente eficaces de ilaprazol sódico para inyección y los datos de investigación no clínica que, la dosis de ilaprazol sódico para inyección eficaz para un modelo de rata de úlcera gástrica inducida en el laboratorio debe estar en el intervalo de 1-10 mg/kg.

(3) Dosis de administración:

El intervalo de dosis de administración fue 0,5-10 mg/kg (0,5, 1, 2, 5, 10 mg/kg) en el estudio en roedores, y el grupo control blanco se inyectó por vía intravenosa con vehículo 1 mg/kg.

(4) Establecimiento del modelo de rata de hemorragia de úlcera gástrica

Se dividieron aleatoriamente ratas SD que pesaban 180-250 g en 5 grupos, con 5 ratas en cada grupo. Después de anestesiarse por vía intraperitoneal con pentobarbital sódico 25 g/l (1 ml/kg), se fijaron en placas, y se inyectaron con los fármacos que se van a ensayar o vehículo a través de la vena femoral.

A un cierto tiempo después de la administración (un valor de referencia es 30 min, ajustado según experimentos previos), el abdomen de cada una de las ratas se expuso y se cortó a lo largo de la línea media, después el estómago se abrió, y un trozo de cada uno del antro gástrico y la mucosa gástrica se tomó simultáneamente usando pinzas pequeñas de biopsia para formar una lesión hemorrágica aguda, construyendo de esta manera un modelo de hemorragia de úlcera. El tiempo de hemorragia de mucosa gástrica (GMBT) de cada rata se registró, y se calcularon la media, mediana y desviación estándar y se probaron estadísticamente.

(5) Agrupamiento de prueba:

Cada prueba se configuró con un grupo control blanco, grupo del ejemplo 10, grupo A, grupo B y grupo C, y los métodos de preparación de los fármacos administrados en el grupo A, grupo B y grupo C fueron los mismos que esos en la prueba de transparencia. Los resultados de la prueba se muestran en la tabla 8.

Tabla 8

Grupo/GMBT (segundo)	Dosis (mg/kg)				
	0,5	1	2	5	10
Ejemplo 10	71,0 ± 3,0	66,0 ± 2,0	60,0 ± 3,0	56,0 ± 2,0	52,0 ± 2,0
A	94,0 ± 2,0	88,0 ± 2,0	82,0 ± 2,0	74,0 ± 2,0	72,0 ± 2,0
B	105,0 ± 2,0	98,0 ± 2,0	86,0 ± 2,0	80,0 ± 2,0	78,0 ± 2,0
C	96,0 ± 2,0	89,0 ± 3,0	82,0 ± 3,0	75,0 ± 2,0	72,0 ± 3,0
Grupo control blanco	158,0 ± 2,0				

Como se muestra en la tabla anterior, el polvo para inyección preparado en el ejemplo 10 puede parar la hemorragia de forma más eficaz frente a la hemorragia de úlcera gástrica aguda en ratas, teniendo un mejor efecto.

Se debe entender que la invención descrita en el presente documento no está limitada a metodologías, protocolos experimentales o reactivos específicos, ya que estos pueden variar. La discusión y ejemplos proporcionados en el presente documento se presentan para describir formas de realización específicas y no se pretende que limiten el ámbito de la invención, que está limitada solo por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende las siguientes partes en peso de sustancias:

5	ilaprazol sódico	98,7-99,5 partes;
	ilaprazol sulfona	0,1-0,2 partes;
	ilaprazol tioéter	0,1-0,2 partes;
	ilaprazol carboxil iluro	0,1-0,3 partes;
	ilaprazol hidroxil iluro	0,1-0,3 partes;
10	ilaprazol mercaptometil iluro	0,1-0,3 partes.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la composición comprende las siguientes partes en peso de sustancias:

15	ilaprazol sódico	98,7 partes;
	ilaprazol sulfona	0,2 partes;
	ilaprazol tioéter	0,2 partes;
	ilaprazol carboxil iluro	0,3 partes;
	ilaprazol hidroxil iluro	0,3 partes;
20	ilaprazol mercaptometil iluro	0,3 partes.

3. Un polvo para inyección, que comprende la composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2 y un soporte farmacéuticamente aceptable.

- 25 4. El polvo para inyección según la reivindicación 3, en donde el soporte farmacéuticamente aceptable es manitol y EDTA-2Na, la proporción en peso de manitol respecto a EDTA-2Na es 10-50:1.

5. El polvo para inyección según la reivindicación 4, en donde la proporción en peso de manitol respecto a EDTA-2Na es 30:1.

- 30 6. El polvo para inyección según la reivindicación 4 o 5, en donde la proporción en peso entre el peso del ilaprazol sódico, ilaprazol sulfona, ilaprazol tioéter, ilaprazol carboxil iluro, ilaprazol hidroxil iluro e ilaprazol mercaptometil iluro en total, manitol, y EDTA-2Na en el polvo para inyección es 1:3-5:0,1-0,3.

- 35 7. El polvo para inyección según la reivindicación 6, en donde la proporción en peso entre el peso del ilaprazol sódico, ilaprazol sulfona, ilaprazol tioéter, ilaprazol carboxil iluro, ilaprazol hidroxil iluro e ilaprazol mercaptometil iluro en total, manitol, y EDTA-2Na en el polvo para inyección es 1:3:0,1.

- 40 8. El polvo para inyección según la reivindicación 3, en donde el pH del polvo para inyección es 10,5-11,5.

9. El polvo para inyección según la reivindicación 8, en donde el pH del polvo para inyección es 11.

10. Un método para preparar el polvo para inyección según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, que comprende las siguientes etapas:

- 45 (1) pesar la composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, y el soporte farmacéuticamente aceptable según sus cantidades prescritas;
- (2) disolver el soporte farmacéuticamente aceptable en agua para inyección, y ajustar el pH de la solución obtenida a 10,5-11,5 con solución de hidróxido de sodio 2 mol/l, después añadir las cantidades prescritas de la composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2 a la solución, y después de que la composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2 se haya disuelto por completo, ajustar el pH de la solución obtenida a 10,5-11,5 con solución de hidróxido de sodio 2 mol/l, y por último añadir agua para inyección de 4°C a la solución hasta 15000 mg;
- 50 (3) esterilizar la solución obtenida en la etapa (2) mediante filtración dos veces con una membrana de filtro que tiene un tamaño de poro de 0,2 µm y liofilizar el filtrado obtenido para obtener polvos liofilizados para inyección, que después se sellan con un tapón en una bomba de vacío, se retiran de la bomba de vacío y se tapan con una cápsula de aluminio.
- 55

- 60 11. El método según la reivindicación 10, en donde en la etapa (2), disolver el soporte farmacéuticamente aceptable en agua para inyección, y ajustar el pH de la solución obtenida a 10,5 con solución de hidróxido de sodio 2 mol/l, después añadir las cantidades prescritas de la composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2 a la solución, y después de que la composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2 se haya disuelto por completo, ajustar el pH de la solución obtenida a 11 con solución de hidróxido de sodio 2 mol/l, y por último añadir agua para inyección de 4°C a la solución hasta 15000 mg.

65