



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 028 142** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК⁶ **A 61 K 9/08**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 4894873/14, 28.02.1991

(30) Приоритет: 01.03.1990 JP 2-51110

(46) Дата публикации: 09.02.1995

(56) Ссылки: EP N 0323042, кл. C 07H 19/01, 1989.

(71) Заявитель:

Фудзисава Фармасьютикал Ко., Лтд. (JP)

(72) Изобретатель: Сигео Наканиси[JP],

Ивао Яманака[JP]

(73) Патентообладатель:

Фудзисава Фармасьютикал Ко., Лтд. (JP)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РАСТВОР

(57) Реферат:

Использование: в медицине, в частности для внутривенных вливаний, а также во всех случаях, когда особенно желательна иммуноподавляющая активность препарата. Сущность изобретения: фармацевтический раствор содержит соединение общей формулы в количестве 1 мг,

поверхностно-активное вещество, выбранное из группы полиоксиэтиленгидрированное касторовое масло, сложный эфир жирной кислоты и глицерина, полиэтиленгликоль полиоксиэтиленсорбит в количестве 1-100 мг и растворитель, выбранный из группы этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и глицерин в количестве 0,02-10 мл. 4 табл.

RU 2 0 2 8 1 4 2 C 1

RU 2 0 2 8 1 4 2 C 1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 028 142** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 9/08**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4894873/14, 28.02.1991

(30) Priority: 01.03.1990 JP 2-51110

(46) Date of publication: 09.02.1995

(71) Applicant:
Fudzisava Farmas'jutikal Ko., Ltd. (JP)

(72) Inventor: Sigeo Nakanisi[JP],
Ivao Jamanaka[JP]

(73) Proprietor:
Fudzisava Farmas'jutikal Ko., Ltd. (JP)

(54) **PHARMACEUTICAL SOLUTION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE:
pharmaceutical solution has compound of the
general formula (1 mg), surface-active
substance taken from the group
polyhydroxyethylene hydrogenated castor oil,
ester of fatty acid and glycerol,

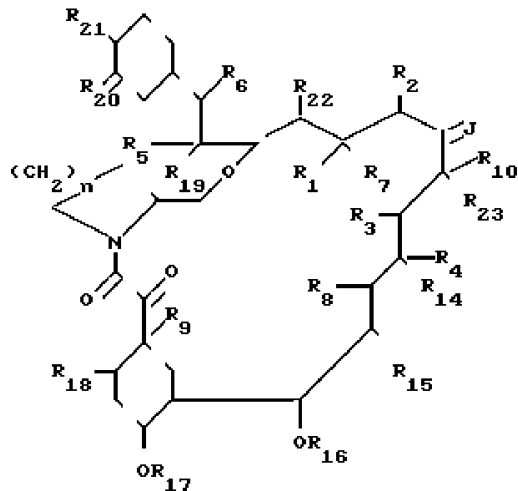
polyethylene glycol, polyhydroxyethylene
sorbitol (1-100 mg) and solvent taken from
the group: ethanol, propylene glycol,
polyethylene glycol and glycerol (0.02-10
ml). EFFECT: enhanced effectiveness of
solution. 4 tbl

RU 2 0 2 8 1 4 2 C 1

RU 2 0 2 8 1 4 2 C 1

Изобретение относится к фармацевтическому раствору, который может применяться в различных отраслях медицины; таких, как внутривенное вливание, оральное применение, в жидких медицинских препаратах и т.п.

Соединение, используемое в настоящем изобретении, отвечает следующей общей формуле:



где R₁, R₂, R₈, R₂₃ - водород;
R₇, R₈ - гидроксил;
R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₂ - метил;
R₁₀ - аллил;
R₂₀ = R_a²⁰, H/R_a²⁰ - метокси);
X и Y - кислород;
R₂₁ = R_a²¹ (R_a²¹ - гидроксил);
n = 2, R₃ и R₄, R₅ и R₆ - образуют еще одну связь между соседними атомами углерода, к которым они присоединены.

Соединение формулы и его фармацевтически применимая соль обладают заметной иммуноподавляющей, антимикробной и другой фармакологической активностями и, как известно, оно обладает ценными свойствами при лечении и профилактике нежелательных реакций на трансплантацию органов или тканей при заболеваниях, связанных с пересадкой тканей, различных аутоиммунных заболеваниях и инфекционных заболеваниях. (Японская патентная публикация Кореи N 61-148181/1986 и Европейская патентная публикация N 0323042).

Рассматривается получение таких различных форм медицинских препаратов, как порошок, суспензия, фармацевтический раствор, содержащий соединение формулы и его фармацевтически применимую соль (далее в тексте используется термин "соединение". Однако достаточно трудно получить стабильный фармацевтический раствор соединения, что создает трудности в применении соединения в клинических условиях, где бывает желательно располагать фармацевтическим раствором, например жидкостью для орального применения, раствором для локального распределения, примочкой для закапывания в глаза и т.п.

Цель настоящего изобретения состоит в получении указанного выше фармацевтического раствора в состоянии прозрачного водного раствора, особенно желательном для внутривенных инъекций.

Фармацевтический раствор настоящего изобретения включает в качестве активного ингредиента, указанное выше соединение фармацевтически применимый поверхностно-активный агент и неводный растворитель.

Исходя из указанной выше задачи, изучили растворимость соединения в воде. В качестве тестового соединения было выбрано вещество в свободной форме, которое обладает иммуноподавляющей активностью и далее обозначено, как FK 506.

Растворимость FK 506 в воде при окружающей температуре составляет максимум 3 мкг/мл. В соответствии с этим решено добавлять поверхностно-активный агент с тем, чтобы повысить растворимость FK 506 в виде до такого значения, когда будет растворяться клинически эффективное количество FK 506. В табл.1 указана растворимость FK 506 при различных условиях, например, в зависимости от природы и концентрации поверхностно-активного агента и температуры. В качестве поверхностно-активного агента для исследования был выбран поверхностно-активный агент на основе касторового масла, например, HCO-10, HCO-40, HCO-60 (торговые наименования компании Никко Кэмикалс).

Из данных, представленных в табл.1, следует, что концентрацию поверхностно-активного агента следует регулировать на значении 1,43 мас.%/об. (около 150 мг поверхностно-активного агента на 1 мг FK 506) с целью растворения 0,1 мг FK 506 в 1 мл воды, в расчете на полученный результат, состоящий в том, что 0,035 мг FK 506 растворяется в 1 мл 0,5 мас./об. водного раствора HCO-60 при 20°C. В соответствии с этим желательно получать водный раствор с концентрацией FK 506 5 мг/мл, причем на основании результата о растворении HCO-60 в количестве 20 мас.%/об. при 20 °C, концентрация поверхностно-активного агента устанавливается из значения до 87 мас.%/об. Такую переносимую высокую концентрацию поверхностно-активного агента в водном растворе не следует реализовать в клинической практике.

В табл.2 указан процент оставшегося FK 506 в водном растворе, когда FK 506 растворяют в воде в присутствии большого количества поверхностно-активного агента. На основании данных таблицы было установлено, что указанный выше рецепт не обеспечивает стабильности в течение длительного хранения.

Из результатов проведенного эксперимента видно, что использование поверхностно-активного агента не дает положительного результата в отношении растворения соединения, например, FK 506 в воде.

В табл.3 представлены данные по растворимости FK 506 в нескольких типах неводных растворителей, например, в PEG (полиэтиленгликоль) 400, этаноле и пропиленгликоле.

Из рассмотрения полученных данных видно, что FK 506 растворяется в экспериментальном растворителе с концентрацией более 40 мг/мл.

При применении в мышечном тракте

человека неводный растворитель обычно разбавляют таким водным растворителем, как физиологический раствор поскольку неводный растворитель обладает гемолитическим действием. В связи с этим, разбавляли экспериментальный раствор путем использования неводного раствора (1 мл), описанного в следующих рецептах 1 и 2 с физиологическим раствором (100 мл) и обнаружено, что неводный раствор сразу становится мутным и в смешанной среде осаждаются мелкие кристаллы FK 506 .

(Рецепт 1).

FK 506 10 мг

Этанол До 1 мл (Рецепт 2)

FK 506 10 мг

Пропиленгликоль До 1 мл

На основании полученного результата изучали совместно применение неводного растворителя и поверхностно-активного агента.

Экспериментальный раствор (1 мл), составленный по рецепту 3, состоящий из FK 506, поверхностно-активного агента и неводного растворителя разбавляли физиологическим раствором (100 мл) с целью установления неизменности прозрачного внешнего вида препарата

(Рецепт 3)

FK 506 20 мг

HCO-60 100 мг

Этанол До 1 мл

Получили также некоторые препараты прозрачного раствора, меняя концентрацию FK 506, тип и концентрацию поверхностно-активного агента и их испытывали на предмет изменения прозрачности раствора и выделения кристаллов в условиях различной степени разбавления.

Прозрачный фармацевтический раствор, который не вызывает осаждения соединения при разбавлении физиологическим раствором, может быть получен путем регулирования соотношения между соединением, поверхностно-активным агентом и неводным растворителем в соответствии с типом поверхностно-активного агента в условиях, когда концентрация соединения составляет величину менее 50 мг/мл.

Проведено испытание, направленное на определение оставшегося количества FK 506 после хранения в неводном растворителе, содержащем как FK 506, так и поверхностно-активный агент. В испытуемом растворе концентрацию FK 506 устанавливали из значений 5 мг/мл и в целях сравнения готовили неводный раствор, который содержал только FK 506. Полученные экспериментальные результаты представлены в табл.4.

Из результатов, представленных в табл.4, сделан вывод о том, что HCO-60 является наиболее предпочтительным поверхностно-активным агентом с точки зрения стабильности при хранении.

Как следует из приведенных выше экспериментов такое соединение, как FK 506 обладает плохой растворимостью в воде и она улучшается даже в присутствии поверхностно-активного агента, и стабильность при хранении особенно при окружающей температуре достаточно низка и лишь при замораживании стабильность может

сохраняться в течение длительного времени.

В то же время было также установлено, что соединение хорошо растворимо в неводном растворителе. Однако этот растворитель вызывает осаждение соединения при разбавлении физиологическим раствором с целью уменьшения гемолизного действия неводного растворителя. Внешний вид осадка позволяет использовать это в клинической практике.

При совместном использовании неводного растворителя и поверхностно-активного агента установлено, что соединение хорошо растворимо и отсутствуют проблемы после длительного хранения и кроме этого не происходит какого-либо осаждения осадка во время разбавления физиологическим раствором.

Настоящее изобретение не ограничивает тип неводного растворителя и может использоваться любой неводной растворитель, если он способен растворять эффективное количество соединения и применим для клинического использования. Может использоваться как индивидуальный неводный растворитель, так и их смесь. Подходящими примерами таких растворителей могут служить этанол, пропиленгликоль, глицерин, полиэтиленгликоль (например, PEG 400, PEG 300, PEG 200 и т.п.) или их смесь, исходя из соображений, связанных с их растворимостью и вязкостью и т.д., причем наиболее предпочтительным растворителем является этанол. В качестве примеров поверхностно-активных агентов, обеспечивающих длительную стабильность при хранении, можно привести поверхностно-активные агенты на основе касторового масла, из которых наиболее предпочтительным является HCO (поверхностно-активные агенты на основе полиэтиленгликоля отвержденного масла, причем наиболее предпочтительными веществами являются HCO-60, HCO-40 и т.п. Помимо указанных выше поверхностно-активных агентов могут также использоваться сложные эфиры производных жирных кислот и полиоксиэтилен сорбита (например, полисорбат 80 и т.п.), сложноэфирные производные жирных кислот и глицерина (например, монокаприлат глицерина и т. п.), сложноэфирные производные жирных кислот и полиоксиэтиленгликоля (например, моностеарат полиоксиэтилена 40 и т.п.) и другие соединения.

Концентрацию соединения определяют, исходя из типа и концентрации неводного растворителя и поверхностно-активного агента, их соотношения, стабильности после разбавления физиологическим раствором и стабильности при хранении. Подходящий интервал определенный таким образом концентрации обычно составляет 0,1-50 мг/мл, предпочтительно 1-20 мг/мл.

Что касается количества поверхностно-активного агента, то следует отметить, что оно должно быть ниже рассчитанного значения. Из экспериментального расчета, базирующегося на результатах, представленных в табл.1, для получения насыщенного водного раствора, содержащего 1 мг соединения, необходимо использовать около 150 мг

поверхностно-активного агента. Однако согласно настоящему изобретению, соединение растворяют в смешанном растворителе из неводного растворителя, поверхностно-активного агента и воды с получением стабильного сверхнасыщенного состояния и поэтому необходимое количество поверхностно-активного агента становится все более низким, чем расчетное значение. Такое специфическое действие, т.е. низкая скорость осаждения кристаллов из сверхнасыщенного раствора, основывается на характеристическом свойстве соединения. Интервал соотношений поверхностно-активного агента и соединения, составляющий 1-100 мг/мл, более предпочтительно 30-60 мг/мл, будет достаточным для предотвращения осаждения во время разбавления для клинического использования.

Фармацевтический раствор настоящего изобретения, если необходимо, может содержать также другие агенты, как стабилизатор, анодин и т.п.

Фармацевтический раствор настоящего изобретения стабилен в ходе длительного хранения и в нем при разбавлении не происходит осаждения кристаллического вещества. Поэтому такой раствор применим в различных медицинских формах, например, для внутривенных инъекций, в глазных каплях, в препарате для закапывания в нос, для внутрикишечных инъекций, в растираниях для подкожного применения, в препаратах для местного распределения, в агентах для орального применения, (например, сиропе и т.п.), и т.д.

Рецепт 1. FK 506 10 мг
НСО-60 400 мг
Этанол До 1 мл

Раствор, включающий указанные выше ингредиенты, готовят растворением FK 506 и НСО-60 в этаноле, осуществляемым традиционным методом.

Аналогичным способом готовят также следующие растворы.

Рецепт 2. FK 506 5 мг НСО-40 200 мг PEG 400 До 1 мл

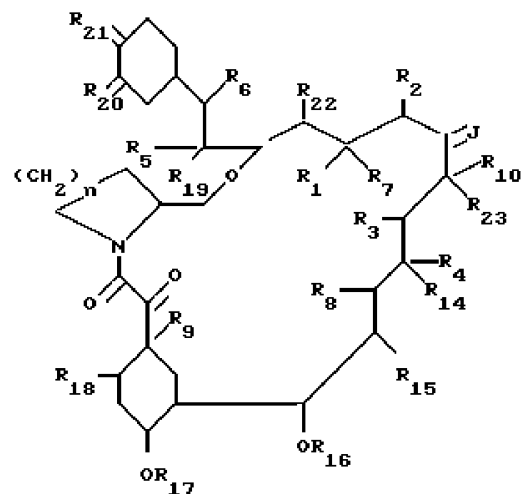
Рецепт 3 FK 506 2 мг Полисорбат 80 50 мг Пропиленгликоль До 1 мл
Рецепт 4. FK 506 2 мг Полисорбат 10 мг Глицерин 0,5 Этанол До 1 мл
Рецепт 5 FK 506 2 мг НСО-60 20 мг Пропиленгликоль До 1 мл
Рецепт 6. FK 506 1 мг Моностеарат полиоксиэтиле- на (40) 20 мг Пропиленгликоль До 1 мл
Рецепт 7. FK 506 10 мг НСО-60 400 мг Этанол До 1 мл
Рецепт 8. FK 506 5 мг НСО-60 400 мг Этанол До 1 мл
Рецепт 9. FK 506 25 мг НСО-60 400 мг Этанол До 1 мл
Рецепт 10. FK 506 2 мг НСО-60 10 мг Глицерин 0,5 Этанол До 1 мл

Таким образом, полученный неводный фармацевтический раствор, содержащий соединение, устойчив в течение длительного хранения и не вызывает осаждения во время разбавления физиологическим раствором,

глюкозным раствором для инъекции, водой, фруктовым соком, молоком и пр. в целях клинического применения. В соответствии с этим фармацевтический раствор настоящего изобретения применим в различных разделах медицинской практики, например, для внутривенных инъекций, в качестве агента для орального применения и пр., в тех случаях, когда чрезвычайно желательна в клиническом отношении иммуноподавляющая активность соединения. Наиболее предпочтительной медицинской формой неводного фармацевтического раствора настоящего изобретения является препарат для внутривенной инъекции, получаемый разбавлением физиологическим раствором.

Формула изобретения:

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РАСТВОР, содержащий соединение общей формулы



где R₁, R₂, R₈ и R₂₃ - водород;
R₇ и R₈ - гидроксил;
R₁₄ - R₂₂ - метил;
R₁₀ - аллил;

R₂₀=R_a²⁰, H(R_a²⁰-метокси);
X и Y - кислород;
R₂₁=R_a²¹, H(R_a²¹-гидроксил),
n = 2;

R₃, R₄ и R₅, R₆ образуют еще одну связь между соседними атомами углерода, к которым они присоединены,

поверхностно-активное вещество (ПАВ), выбранное из группы, содержащей полиоксиэтиленгидрированное касторовое масло, сложный эфир жирной кислоты и глицерина, полиэтиленгликоль, полиоксиэтиленсорбит и растворитель, выбранный из группы: этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и глицерин, при следующем соотношении компонентов:

Соединение указанной формулы, мг - 1
ПАВ, мг - 1 - 100
Растворитель, мл - 0,02 - 10,0

Таблица 1

Концентрация ПАВ / мас. %/об./	Тип ПАВ и растворитель FK 506 (мг/мл)			Смесь HCO-60 и HCO-10/4:1/	
	HCO-40	HCO-60		20°C	30°C
	20°C	20°C	30°C	20°C	30°C
0,1	-	0,005	-	-	-
0,3	-	0,019	-	-	-
0,5	-	0,035	-	-	-
5	0,40	0,28	0,29	0,26	0,27
10	0,78	0,61	0,57	0,56	0,56
20	1,52	1,15	1,14	1,13	1,14

Примечание: HCO-60- полиоксиэтиленгидрированное касторовое масло 60
HCO-40- полиоксиэтиленгидрированное касторовое масло 40
HCO-10 – полиоксиэтиленгидрированное касторовое масло 10.

20

Таблица 2

Условия хранения	Количество оставшегося FK 506/ % / (рецепт)	
	FK 506 HCO-60 фосфорно-кисловатый буфер	0,5 мг 100 мг (рН 6)
Начальные		100,0
Через 3 дня / при 40°C/		52,7
Через 3 дня / при 80°C/		42,2

25

Таблица 3

Растворитель	Растворимость (при окружающей температуре)
Этанол	300
PEG 400	40
Пропиленгликоль	40

Таблица 4

Условия хранения	Процент оставшегося FK 506 (рецепт)	
	FK 506 HCO-60 Этанол	5 мг 400 мг до 1 мл
Исходные		100,0
80°C	1 день	95,2
	3 дня	90,4
	5 дней	86,4
	10 дней	78,6
	17 дней	68,0
60°C	5 дней	96,4
	10 дней	95,1
	17 дней	92,4
40°C	1 мес	88,0
	1 мес	96,7
	3 мес	96,6
	18 мес	64,6