



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118844** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)
A61K 9/19 (2006.01)
C07C 281/18 (2006.01)
A61K 9/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 08974	(72) Винахідник(и):	Берна Марко (ІТ), Тальяні Ауро (ІТ), Ґреґорі Даніеле (СН)
(22) Дата подання заявки:	19.03.2014	(73) Власник(и):	ҐНОСІС С.П.А., Piazza del Carmine, 4, I-20121 Milano, Italy (ІТ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.03.2019	(74) Представник:	Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	MI2013A000426	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2009/012036 A1 (HEBERT ROLLAND F [US]), 08.01.2009 US 2006/127506 A1 (HEBERT ROLLAND F [US]), 15.06.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	20.03.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	ІТ		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.02.2016, Бюл.№ 3		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.03.2019, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/ІВ2014/059966, 19.03.2014		

(54) СТЕРИЛЬНИЙ S-АДЕНОЗИЛМЕТІОНІН З ВИСОКИМ ВМІСТОМ АКТИВНОГО ІЗОМЕРУ ДЛЯ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ ТА СПОСІБ ЙОГО ОТРИМАННЯ

(57) Реферат:

S-аденозилметіонін та його солі та комплекси у вигляді отриманого сушінням розпиленням стерильного порошку, який має вміст фармакологічно активного енантіомера вище 70 % та вміст водного залишку менше 2,5 % у масовому відношенні.

UA 118844 C2

Винахід стосується стерильного S-аденозил-L-метіоніну (SAM) у твердому стані в аморфній формі та способу отримання.

Від продукту, отриманого з допомогою загальноприйнятих способів, сполука SAM винаходу відрізняється збільшеним рівнем чистоти та стійкості та більшим вмістом активного ізомеру, (S, S)-S-аденозил-L-метіоніну.

Сполука SAM винаходу переважно існує у формі сульфонових солей, переважно сульфату, 1,4-бутандисульфонату та пара-толуолсульфонату.

S-аденозил-L-метіонін (SAM) є присутнім у складі всіх живих організмів, в яких він відіграє роль найбільш важливого агента метилування у клітинному метаболізмі.

У зв'язку з його розповсюдженістю, нестача цього важливого вітаміну в організмі людини викликає появу численних розладів. Наприклад, її пов'язують з розвитком остеоартриту, цирозу печінки, кістозного фіброзу, певних депресивних станів та розладів, пов'язаних зі старінням, як-то хвороба Альцгеймера та Паркінсона. Крім того, низькі рівні SAM також пов'язують з розвитком серцево-судинних захворювань.

S-аденозил-L-метіонін (SAM) є дуже нестійким при температурах вище 0 °C. Ця сполука швидко руйнується при температурі навколишнього середовища, що призводить до появи S-аденозилгомоцистеїну (SAH), гомосерину, метилтіоаденозину (MTA), S-5'-аденозил-(5'')-3-метилпропіламіну або декарбоксилизованого SAM (dcSAM) та аденіну. Низькі значення pH та низька відсоткова вологість є головними факторами зберігання SAM від хімічного руйнування.

S-аденозил-L-метіонін існує у двох діастереоізомерних формах, як-то (S, S)-S-аденозил-L-метіонін та (R, S)-S-аденозил-L-метіонін.

Природний S-аденозил-L-метіонін, який виробляється організмом, є продуктом біосинтезу із застосуванням цистеїну як субстрату з отриманням єдиного діастерео-ізомеру, (S, S)-S-аденозил-L-метіоніну, який є біологічно активним ізомером.

Інший діастереоізомер [(R, S)-SAM] не тільки є неактивним у численних фізіологічних функціях SAM, але, на думку деяких дослідників, він має протилежну, отже, потенційно шкідливу дію (US2005/0272687, Borchardt and Wu, J. Med. Chem.; 19 (9), 1099, 1976).

Синтетичний S-аденозил-L-метіонін складається з 50 %-50 % діастереоізомерної суміші (S, S)-S-аденозил-L-метіоніну та (R, S)-S-аденозил-L-метіоніну. Природний SAM, отриманий у формі (S, S)-SAM, також має схильність до утворення рацемічних форм з коригуванням протягом часу відносного співвідношення між двома діастереоізомерними формами до відношення 50 %/50 %. Про шкідливий вплив рацемізації зразків SAM на ефективність лікування остеоартриту описано у Najm et al. BMC Musculoskelet. Disord.; 5 (1), 6, 2004. Ключовим фактором обмеження рацемізації SAM під час процесу очищення цієї сполуки є контроль температури (US2005/0272687), оскільки температура та pH є ключовими факторами, здатними прискорити або уповільнити процес рацемізації молекули.

Численні спроби було здійснено для отримання стійких солей S-аденозил-L-метіоніну.

Одним із способів обмеження рацемізації є зв'язування SAM з протиіонами або комплексоутворюючими агентами. Багато протиіонів, як відомо, здатні утворювати солі SAM з підвищеною стійкістю, але вони тільки обмежують проблему стійкості без повного її вирішення (US2005/0272687, US664975).

Найбільш стійкими продуктами є солі SAM помірних та сильних кислот, особливо органічних та неорганічних карбокси- та сульфонових кислот. Найбільш поширено застосування 1,4-бутандисульфонової, p-толуолсульфонової та сірчаної кислоти; їх також застосовують для отримання препаратів для ін'єкцій, що містять SAM. Зважаючи на те, що може бути отримано дуже низькі значення pH, з метою обмеження фізіологічних проблем (болю та пошкодження тканин) ці солі може бути розчинено у буферизованому розчині, наприклад, у розчині лізину.

Головним чином SAM вводять пероральним шляхом: переважна більшість препаратів на основі цієї сполуки існує у вигляді харчових добавок, як-то таблеток або капсул для перорального застосування, в яких молекула є стабілізованою або захищеною різними способами для збереження її хімічної цілісності, та слизову оболонку шлунка захищено від підвищеної кислотності продукту.

Однак, ін'єкційні композиції SAM важливі, коли потрібно, щоб молекула досягла інших, ніж печінка, ділянок організму, як-то центральної нервової системи. Застосування внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення гарантує, що продукт досягне потрібного органу у активній формі та без попереднього проходження крізь печінку. Стерильні розчини SAM може бути висушено шляхом заморожування для запобігання руйнування продукту або у вигляді нерозфасованого продукту або після заповнення флакона та процедурою, яку звичайно застосовують для отримання готової фармацевтичної форми є сушіння шляхом заморожування після заповнення флакона у стерильних умовах. Для того, щоб протидіяти підвищеній

кислотності солей SAM, до порошків цих солей додають флакон з розчинником, який містить буфер, як-то прийнятну кількість лізину. Безпосереднє сушіння шляхом заморожування у флаконах звичайно застосовують тільки для виробництва призначених для ін'єкцій лікарських засобів, що містять SAM, хоча це є найдорожчим варіантом, і призводить до деякого руйнування продукту; наприклад, при його застосуванні спостерігають появу певного рівня рацемізації, що зменшує відсоток активних енантімерів до показника менше 70 %.

Отже існує потреба у отриманні форми SAM, прийнятної для парентерального введення, яка буде гарантувати наявність покращених характеристик стерильності, стійкості та чистоти.

Було відкрито можливість отримання S-аденозилметіоніну у стійкій, стерильній формі з високим вмістом фармакологічно активного енантімеру з допомогою сушіння та розпилення.

Метою винаходу є S-аденозилметіонін та його солі та комплекси у формі порошку, отриманого шляхом сушіння розпиленням, який має вміст фармакологічно активного енантімеру вище 70 % та водного залишку нижче 2,5 % у масовому відношенні.

S-аденозилметіонін винаходу є аморфною сполукою, що виявлено з допомогою рентгенівського дифракційного спектру.

Винахід також стосується процесу отримання цієї форми S-аденозилметіоніну.

S-аденозилметіонін винаходу переважно має вміст води менше 2 % у масовому відношенні та вміст активного енантімеру вище 75 % від загальної кількості SAM. Вміст енантімеру визначають як відсоток площини активного ізомеру від суми площини обох ізомерів з допомогою ВЕРХ-аналізів.

S-аденозилметіонін винаходу характеризується сфероїдною формою частинок розмірами менше 100 мкм, зокрема 8-50 мкм з питомою поверхнею менше 0,5 м²/г. З допомогою відповідного регулювання робочих режимів також може бути отримано розмір частинок менше 10 мкм, який є особливо прийнятно для застосування у препаратах для інгаляції, як описано в EP1238665.

S-аденозилметіонін винаходу отримують шляхом сушіння розпиленням розчину або суспензії S-аденозилметіоніну або його солі, переважно солі 1,4-бутанди-сульфонові кислоти (надалі "SAM SD4") або змішаної солі сульфату/p-толуолсульфонату (надалі "SAM Pates").

Ці солі є дуже гігроскопічними твердими речовинами, які відрізняються високою хімічною чистотою та водорозчинністю, яка може перевищувати 250 г/л іонів SAM у розчині.

Незважаючи на наявність мікробного забруднення, розчини SAM SD4 та SAM Pates є стійкими за умови їх зберігання при низькій температурі та швидко розпадаються при температурі навколишнього середовища.

Початкову сполуку SAM може бути отримано з допомогою процесу біотрансформації, наприклад з дріжджів, за процедурами, що описані у IT8420938.

Процес сушіння розпиленням полягає у розпиленні розчину або суспензії продукту у розчиннику, звичайно у воді, у середовищі з температурою, яка дозволяє здійснити швидке випаровування розчинника з отриманням таким чином сухого продукту у вигляді аморфного порошку. Цей процес може бути дуже швидким для запобігання руйнування продукту, та, як правило, його здійснюють в потоці гарячого повітря (або азоту при наявності горючих розчинників) із застосуванням звичайного наявного у продажу обладнання, як-то прийнятної для лабораторних тестів розпилювальної сушарки Buchi Mini Spray Dryer B-290 або прийнятної для перевірок пілотних партій речовин або маленьких партій продукції сушарки Mobile Minor від GEA Niro. Також у продажу є інші пристрої для сушіння розпиленням, які є подібними до описаних вище, є прийнятними для застосування у виробництві стерильних порошків та працюють на основі тих саме принципів, що й наведене вище обладнання. До цих пристроїв подають стерильний газ для сушіння, як-то повітря або азот, відфільтрований крізь фільтри HEPA, у стерильних умовах та вивільнення продукту здійснюють у відповідні закриті камери. Розпилювальну сушарку, яку повністю або частково зберігають в середовищі з контрольованим класом асептичності завантажують стерильним розчином продукту. Пристрій також може бути оснащено соплами для очищення (очищення на місці, CIP) та стерилізації (стерилізація на місці, SIP), наприклад, парою.

Призначений для завантаження розчин SAM піддають попередньому фільтруванню крізь стерилізуючий фільтр (наприклад, полімерний або керамічний фільтр зі ступенем фільтрування 0,2 мкм) із завантаженням у розпилювальну сушарку крізь попередньо стерилізовані металічні або полімерні труби. До того ж розчину може бути додано інші водорозчинні речовини, наприклад, буфери, розріджувачі та інші рецептурні компоненти, які також може бути стерилізовано шляхом фільтрування крізь стерилізуючі фільтри, наприклад, крізь 0,2-мкм полімерні фільтри.

Температура повітря, яке надходить до сушильної камери, є 130-190 °C, переважно 135-

160 °C. Температуру відпрацьованого повітря регулюють 105-75 °C, переважно 97-85 °C з допомогою відповідного змінення швидкості вхідного потоку розчину.

Зазначеними умовами передбачено отримання SAM у стерильній твердій формі та обмеження руйнування продукту, в тому числі рацемізації, що призводить до отримання

5 продукту з якістю, що дорівнює ліофілізованому продукту або вищою за нього.

В отриманому продукті також поєднано кращі характеристики сферичної форми, розподілу часток за розмірами та інших фізичних властивостей, забезпечуючи тим самим гарну плинність разом з відповідною здатністю до пакування. Це дозволяє застосовувати існуючі пристрої для фасування у флакони, які працюють в асептичному середовищі у залежності від механізмів

10 забезпечення вакууму та тиску. Відповідний об'єм продукту відсмоктують до цих машин з завантажувального бункера до обладнаної прийнятним фільтром дозуючої камери, після чого під слабким тиском його відкидають у флакони.

Для того, щоб гарантувати надання точної дози у разі отримання лікарських засобів вирішальне значення мають плинність та характеристики розміру частинок порошку, оскільки

15 порошок, який не має достатньої плинності та/або має неоднакову форму може не повністю заповнювати камеру, залишаючи в неї невеликі порожнечі, що робить дозу неточною, тоді як занадто розмелений порошок має схильність обминати фільтри, тим самим збільшуючи втрати активного інгредієнта з подальшим збільшенням вартості лікарського засобу. В окремому випадку застосування SAM та його солей труднощі збільшуються через дуже гігроскопічні

20 властивості продукту: порошок є достатньо плинним, якщо знаходиться у зовсім сухому стані, але він має тенденцію поглинати вологу з навколишнього середовища та стає липким у разі збільшення вологості. Навіть при неповному завантаженні камери спостерігається мінливість фізичних властивостей порошку, що робить дозу неточною та веде до ризику виявлення в одній партії флаконів з різними дозами лікарського засобу. З цих причин вирішальне значення буде

25 мати отримання абсолютно сухого порошку, сферичні частинки якого будуть мати достатньо рівномірний розподіл за розмірами та у цьому разі при завантаженні у машини для фасування порошоків у флакони може бути отримано високий рівень однорідності дози з відхиленнями нижче + 5 % від початку до кінця партії, навіть для доз, менших, ніж 1 грам.

Фасування порошоків у флакони звичайно здійснюють з допомогою пристроїв, які мають дуже

30 високу продуктивність з розподіленням точних доз та здатні до заповнення великої кількості флаконів, як-то тисячі флаконів на годину. Для забезпечення роботи з цією продуктивністю та необхідною точністю дозування важливо, щоб порошок порції мав точні та постійні характеристики плинності та розмірів частинок та будь-яке відхилення цих характеристик призведе до появи великої кількості дефектів у партії протягом виробництва через неточність

35 дози або до зниження продуктивності фасувального пристрою.

Прикладом такої машини для фасування у флакони є автоматизована фасувальна лінія MF400 виробництва IMA Life Science, з допомогою якої можна за хвилину заповнити прийнятними дозами ліків на основі SAM до 400 флаконів. У особливому випадку, якщо SAM є

40 дуже гігроскопічним порошком, важливим є запобігання поглинання продуктом вологи з навколишнього середовища, що потребує особливих заходів обережності, наприклад застосування стерильного, сухого середовища, як-то осушеного повітря, відфільтрованого крізь фільтри HEPA. У випадку SAM найбільш важливим для порошку є його знаходження в абсолютно сухому стані, тому, що саме в цих умовах він виявляє добру плинність та має велику хімічну стійкість.

45 Стислий огляд фігур.

На Фіг. 1 наведено розподілення за розміром частинок продукту за винаходом, отриманого шляхом сушіння розпиленням.

На Фіг. 2 наведено розподілення за розміром частинок продукту, отриманого шляхом сублімаційного сушіння.

50 Фіг. 3 є фотографією під мікроскопом продукту за винаходом, отриманого шляхом сушіння розпиленням.

Фіг. 4 є фотографією під мікроскопом продукту, отриманого шляхом сублімаційного сушіння.

На Фіг. 5 наведено рентгенівський дифракційний спектр продукту, отриманого шляхом сушіння розпиленням, записаний із застосуванням α_1 та α_2 мідного випромінювання.

55 Більш детально винахід описано у наведених нижче прикладах.

Приклад 1

S-аденозилметіонін отримують з дріжджів шляхом біологічного перетворення, як описано у Патенті IT8420938. Наприкінці процесу очищення отримують розчин SAM з утворенням солі з 1,4 бутандисульфоновією кислотою, яку концентрують нанофільтрацією та/або випарюванням у

60 вакуумі до концентрації SAM приблизно 125-250 г/л.

Розчин SAM 1,4-бутандисульфонату з концентрацією SAM приблизно 150 г/л, який містив приблизно 31 % загальної маси твердих сполук завантажили, як описано вище, з допомогою перистальтичної помпи у сушарку GEA Niro Mobile Minor, попередньо нагріту до бажаної температури та обладнаної форсуночним розпилювачем подвійного плинного середовища з подачею гарячого повітря як сушильного газу та холодного повітря для отримання тиску та охолодження розпилювача. Повітря, що надходило до сушильної камери, нагрівали з допомогою нагрівальних елементів до температури 150° С (надалі "вхідна температура" (T_{IN})). Постачання розчину SAM у систему регулювали вручну, тим самим регулюючи швидкість потоку перистальтичної помпи для отримання бажаного значення температури вихідного повітря (T_{OUT}) 95-96 °С. Порошок SAM 1,4-бутандисульфонату відокремлювали із застосуванням циклонного сепаратора та збирали в скляну посудину з одночасним видаленням вологого повітря.

Отриманий таким чином продукт мав оціночний вміст SAM 48,6 %, залишкову вологість 1,50 %, стереоізомерне співвідношення 73,77 % та розмір частинок D_{50} =10 мкм.

Приклад 2

Процес відбувався, як описано у Прикладі 1, з налаштуванням вхідної та вихідної температури, як описано у таблиці нижче. Отриманий продукт мав характеристики, наведені у Таблиці 1.

Таблиця 1

Перевірка в сушарці Mobile Minor

Перевірка	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Вхідна температура	137	137	160	130	177	160	150	147	182	157
Вихідна температура	90	90	102	85	95	84	97	75	85	95
Розмір частинок D_{50} мкм	9	9	8	9	8	10	9	10	10	10
Вологість (%)	2,07	1,63	1,63	1,88	2,07	2,65	1,54	3,51	2,49	1,61
Вміст S, S стереоізомеру (%)	75,80	75,65	72,60	76,63	71,16	75,95	73,15	77,56	74,56	73,1
SAM (%)	48,53	48,54	48,46	48,33	48,44	48,15	48,66	47,89	48,03	48,43

Приклад 3

Процес відбувався, як описано у Прикладі 1, але з деякими змінами обладнання для сушіння, як-то додавання стерилізуючого фільтру HEPA до подавальної труби для постачання повітря та розташування стерилізуючого фільтрувального картриджу у подавальній трубі перистальтичної помпи між помпою та розпилювачем розпилювальної сушарки.

Процес відбувався в таких саме умовах, як описано у Прикладі 2 після попередньої стерилізації сушарки, контейнера, перистальтичної помпи, труб для постачання розчину SAM та посудини для збору порошку. Кожну частину обладнання стерилізували парою або хімічними дезінфікуючими засобами у залежності від сумісності матеріалів та розчин SAM стерилізували фільтруванням та зберігали у холодному стані (+4 °С).

Отриманий твердий продукт мав такі саме хімічні характеристики, як і наведені в Таблиці 1 продукти, але відрізнявся надлишком енантіомерів, який перевищував 80 % S, S ізомеру з загальною кількістю мікроорганізмів менше 10 КУО/г та рівнем ендотоксину менше 0,118 од./г.

Приклад 4

У цьому прикладі було застосовано таке ж саме обладнання, яке було описано у Прикладі 3, з додатковим теплообмінником, забезпеченим охолодженою сумішшю та хімічної сушарки Мюнтера до труби для сушильного газу, розташованої після циклонного сепаратора. Відпрацьований сушильний газ повертають у систему після зневоложення, тобто в систему замкненого циклу.

Процес відбувався, як описано у Прикладі 3 та в таких саме умовах, як описано у Прикладі 2, із застосуванням азоту як сушильного газу.

Отриманий твердий продукт мав такі саме хімічні характеристики, як і наведені в Таблиці 1 продукти, але відрізнявся надлишком енантіомерів, який перевищував 80 % S, S ізомеру з загальною кількістю мікроорганізмів менше 10 КУО/г та рівнем ендотоксину менше 0,118 од./г.

Приклад 5

У цьому прикладі було застосовано таке ж саме обладнання, яке було описано у Прикладі 4, із застосуванням розчину SAM 1,4-бутандисульфону в кількості приблизно 250 г/л.

Температура газу, що надходив, була встановлена такою, як зазначено в Таблиці 1, отже швидкість потоку завантаженого розчину SAM відповідним чином регулювали, дотримуючись відповідної вихідної температури, як зазначено в Таблиці 1.

Отриманий твердий продукт мав хімічні характеристики, описані у Таблиці 2, та мікробіологічні характеристики, описані у Прикладі 4, крім того, отримані тверді частинки мали сферичну форму, як показано на Фіг. 3, з розподілом гомогенних частинок за розмірами, як показано на Фіг. 1.

Таблиця 2

Порівняння результатів хімічного аналізу описаного у цій заявці продукту з характеристиками наявного у продажу лікарського засобу

Перевірка	SAMR	Приклад 5
БЕРХ-ідентифікація	відповідає	відповідає
Іони SAM (% odb)	48,5 %	51,6 %
SAO (% площини)	0,52 %	0,14 %
ADN (% площини)	0,54 %	0,26 %
MTA (% площини)	0,88 %	0,28 %
Вологість	0,70 %	1,20 %
% SS ізомерів	63,9 %	73,1 %
Чистота (% площини)- БЕРХ-аналіз відповідно Фармакопеї США	97,34 %	98,56 %
Максимальний відсоток забруднень (% площини)- БЕРХ-аналіз відповідно Фармакопеї США	1,32 %	0,69 %
Питома поверхня БЕТ (м ² /г)	0,6534	0,3460
Результати мікроскопії	неоднорідні агломеровані частинки	однорідні сферичні частинки
Гранулометричний аналіз із застосуванням лазерного мікроскопу.	10 % - 11,68 мкм 50 % - 70,09 мкм 90 % - 489,5 мкм	10 % - 14,4 мкм 50 % - 28,7 мкм 90 % - 53,8 мкм

% odb – відсоткова кількість за перерахунком на масу сухої речовини.

Приклад 6

У цьому прикладі було застосовано таке ж саме обладнання, яке було описано у Прикладі 3, із застосуванням розчину сульфату SAM та р-толуолсульфонату з концентраціями 100-250 г/л та в таких саме умовах, як описано у Прикладі 4.

Було отримано порошок SAM Pates з наступними характеристиками:

вміст SAM по результатам аналізу перевищував 49,5 %, співвідношення енантіомерів перевищувало 80 % для S, S ізомеру, загальний вміст забруднень менше 3,5 %, розмір частинок менше 50 мкм, щільність партії менше 0,7.

Приклад 7

Розчин, який містив приблизно 125 г/л SAM 1,4-бутандисульфону, розподілили по скляним посудинам та піддали сублімаційному сушінню із застосуванням камери для такого сушіння MF680-MK2 Edwards, запрограмованої у відповідності з наступним робочим циклом.

Заморожування розчину здійснювали шляхом його охолодження до -45 °C протягом принаймні 3 год.

Перше сушіння у вакуумі здійснювали протягом 30 год. під тиском 0,04 мБар з максимальною температурою -10 °C та з наступним 35-годинним сушінням у вакуумі під тиском 0,010 мБар з температурами приблизно у -10 °C до досягнення стійкого тиску через принаймні 10 год. при 0,010 мБар.

Друге сушіння у вакуумі здійснювали протягом 3 год. під тиском 0,010 мБар при температурі +20 °C з наступним сушінням у вакуумі під тиском 0,010 мБар при температурі +45 °C принаймні 6 год.

Потім отриманий продукт охолоджували у вакуумі до +20-25 °С з наступним введенням азоту у сублімаційну сушарку.

За результатами аналізу отриманий порошок містив 48 % вмісту SAM та співвідношення енантіомерів 70 % для S, S ізомеру.

5 Приклад 8

Порошок, отриманий шляхом сублімаційного сушіння, як описано у Прикладі 6, завантажили у попередньо стерилізовану та розміщену у асептичному ізоляторі фасувальну машину IMA Life Microfill 400.

10 До асептичного ізолятора було подано зневолене повітря, підсушене у сушарці Мюнтера та відфільтроване у стерильних умовах крізь фільтри HEPA, тоді як фасувальна машина була забезпечена попередньо зваженими по окремістості скляними флаконами з алюмінієвими кришками та обжимними поверхнями.

15 Після включення фасувальної машини флакони наповнюють порошком (800 мг / флакон) при максимальній робочій швидкості з отриманням мінливості дози порошку, яка не перевищує 3 %.

Приклад 9

Порошок, отриманий шляхом сушіння заморожуванням, як описано у Прикладі 7, завантажили у фасувальну машину Microfill 400 з режимом роботи, подібним до описаного у Прикладі 8 для заповнення флаконів з дозою у 800 мг.

20 Отримана мінливість дози порошку із застосуванням максимальної робочої швидкості машини не перевищувала 5 %.

Приклад 10

25 Подібним до описаних у Прикладі 5 аналізам також було піддано препарат Samug, промисловий продукт на основі SAM 1,4-бутандисульфону, який можна знайти у продажу в аптеках. Хімічні характеристики цього продукту описано в Таблиці 2, та отримані тверді частинки мали неоднорідний вигляд, наведений на Фіг. 4, з розподілом за розмірами гетерогенних частинок, що наведені на Фіг. 2.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

30

1. S-аденозилметіонін, у формі солі 1,4-бутандисульфонової кислоти або у формі суміші солей сульфату/р-толуолсульфонату, у вигляді стерильного порошку, отриманого шляхом сушіння розпиленням, який має вміст S,S-енантіомера більше 70 %, що визначений як відсоток площини активного ізомеру від суми площини обох ізомерів за допомогою ВЕРХ-аналізів, та водний залишок менше 2,5 % за масою та який відрізняється сфероїдальною формою частинок, за їх розподілом за розміром 8-50 мкм та питомою поверхнею менше 0,5 м²/г.

35

2. S-аденозилметіонін за п. 1, що має вміст води менше 2 %.

3. S-аденозилметіонін за п. 1 або 2, що має вміст S,S-енантіомера більше 75 %, переважно більше 80 %.

40

4. Спосіб отримання S-аденозилметіоніну за пп. 1-3, який полягає у завантаженні попередньо стерилізованого шляхом фільтрування розчину S-аденозилметіоніну або його солі у воді до розпилювальної сушарки у стерильних умовах з температурою повітря на вході у сушильну камеру 130-190 °С та з температурою повітря на виході 105-75 °С.

45

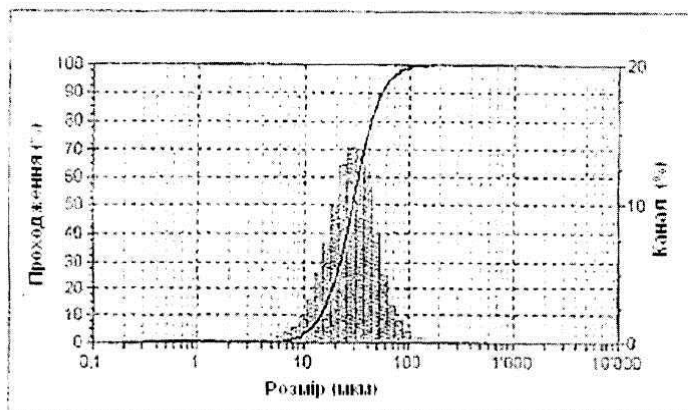
5. Спосіб за п. 4, де розпилювальна сушарка оснащена форсунковим розпилювачем подвійного текучого середовища.

6. Ін'єкційні стерильні композиції, які містять солі S-аденозилметіоніну за пп. 1-3, для відновлення перед застосуванням зі стерильним розчинником, який знаходиться у окремому флаконі.

50

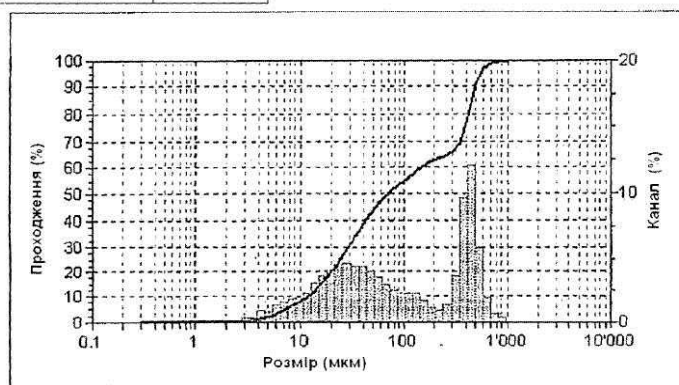
7. Композиції за п. 6, що містять флакон, в якому міститься сіль SAM та рН-буферна сіль, для відновлення перед застосуванням з позбавленою буферних агентів водою для ін'єкцій.

Дані	Значення	Розмір (мкм)	Процентиль	Елемент даних	Значення	Статус
Середній діаметр об'ємного розподілення (мкм)	32,37	20,00	23,97	Середній діаметр об'ємного розподілення (мкм)	32,37 мкм	проходження
		50,00	87,30	Середній діаметр розподілення інтенсивностей (мкм)	18,66 мкм	проходження
Середній діаметр розподілення інтенсивностей (мкм)	13,66	100,0	99,03	Середній діаметр розподілення площин (мкм)	24,58 мкм	проходження
		120,0	99,59	% 10:	14,42 мкм	проходження
Середній діаметр розподілення площин (мкм)	24,58	140,0	99,93	% 50:	28,71 мкм	проходження
		160,0	100,00	% 90:	53,81 мкм	проходження
Обчислена поверхня	2,44E-01	180,0	100,00			
Стандартне відхилення	14,72	200,0	100,00			
Графічна середня величина	30,72	240,0	100,00			
Сукупне графічне стандартне відхилення	15,54	300,0	100,00			
Сукупна графічна асиметрія	0,2846					
Коефіцієнт ексцесу	1,138					



Фіг. 1

Дані	Значення	Розмір (мкм)	Процентиль	Елемент даних	Значення	Статус
Середній діаметр об'ємного розподілення (мкм)	193,2	20,00	20,05	Середній діаметр об'ємного розподілення (мкм)	193,2 мкм	проходження
		50,00	43,47	Середній діаметр розподілення інтенсивностей (мкм)	5,77 мкм	проходження
Середній діаметр розподілення інтенсивностей (мкм)	5,77	100,0	55,11	Середній діаметр розподілення площин (мкм)	30,55 мкм	проходження
Середній діаметр розподілення площин (мкм)	30,55	120,0	57,49	% 10:	11,68 мкм	проходження
		140,0	59,54	% 50:	70,09 мкм	проходження
Обчислена поверхня	1,96E-01	160,0	61,08	% 90:	489,5 мкм	проходження
Стандартне відхилення	216,1	180,0	62,13			
		200,0	62,87			
Графічна середня величина	178,5	240,0	63,90			
Сукупне графічне стандартне відхилення	189,9	300,0	65,69			
Сукупна графічна асиметрія	0,760					
Коефіцієнт ексцесу	0,598					



Фіг. 2

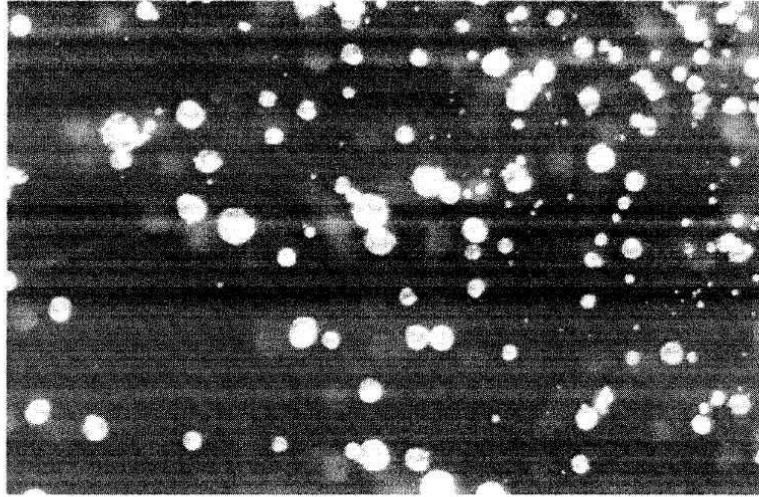


Fig. 3

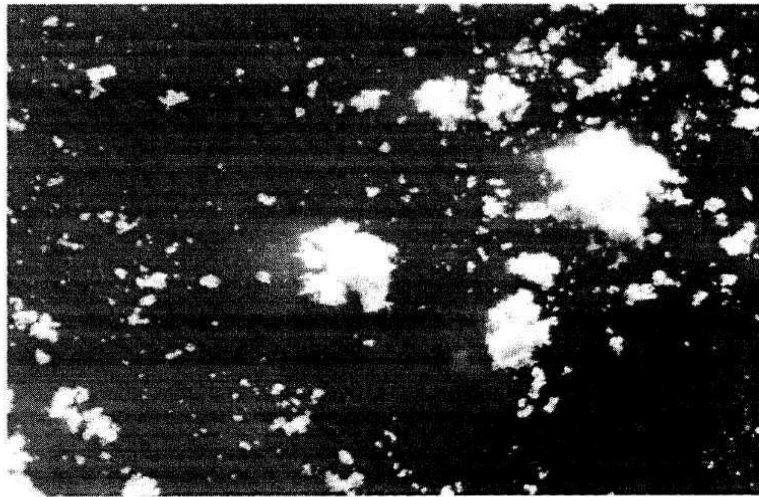
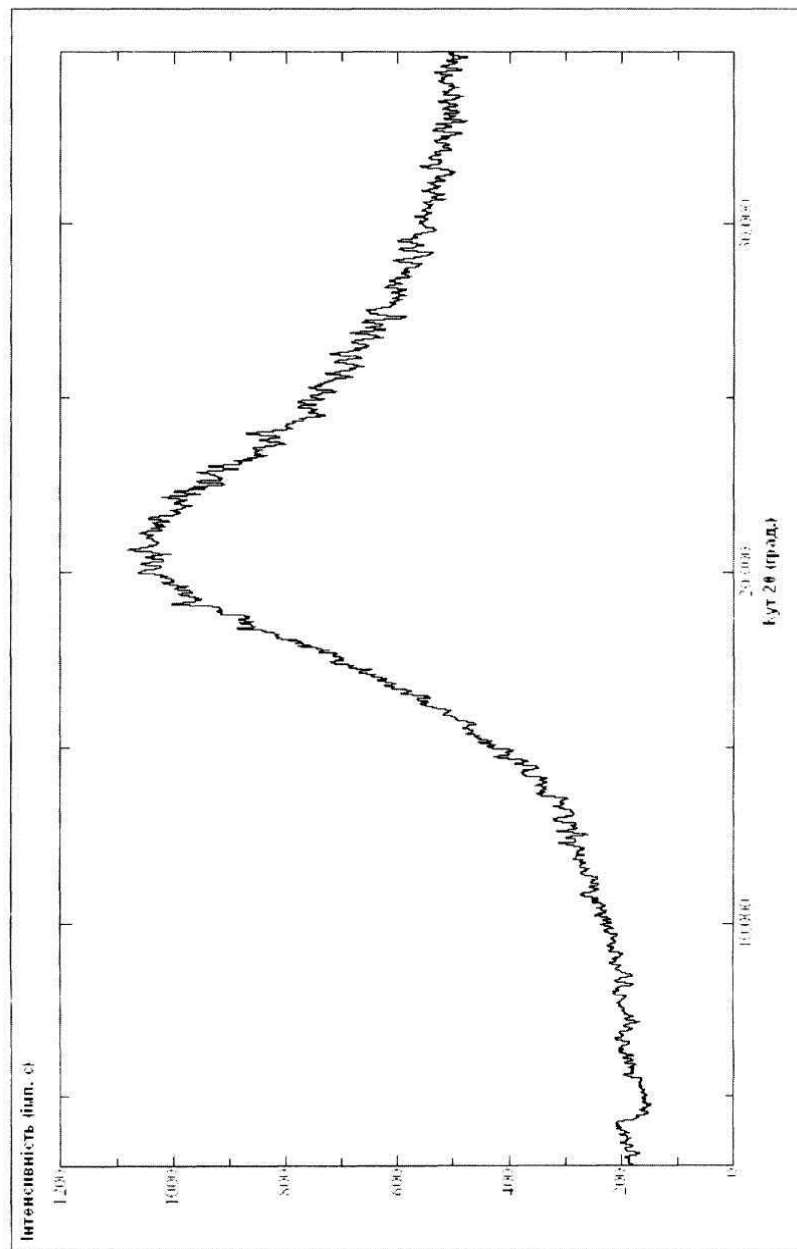


Fig. 4



Фіг. 5

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601