

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991023** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.11.20

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ,
СОДЕРЖАЩАЯ КАРГЛУМОВУЮ КИСЛОТУ**

(31) **16199942.0**

(32) **2016.11.22**

(33) **EP**

(86) **PST/EP2017/079738**

(87) **WO 2018/095848 2018.05.31**

(71) Заявитель:

**РЕКОРДАТИ ИНДУСТРИЯ
КИМИКА Э ФАРМАСЕУТИКА
С.П.А. (IT)**

(72) Изобретатель:

**Берлати Фабио, Менегон Серджо,
Фарина Пьерлуиджи, Провведини
Дьего, Баркьелли Марко, Маттеи
Альберто (IT)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, подходящей для парентерального введения, содержащей карглумовую кислоту и буферный агент, имеющий рK_a от 5,5 до 9,0 при 25°C; в соответствии с одним вариантом осуществления, буферный агент может иметь рK_a от 7,5 до 8,5, предпочтительно рK_a около 8,07, такой как трометамол. Композиция также может содержать по меньшей мере один объемообразующий агент, такой как маннит. Настоящее изобретение также включает способ получения лиофилизированной стерильной композиции путем лиофильной сушки водного раствора, содержащего карглумовую кислоту, буферный агент, имеющий рK_a от 5,5 до 9,0 при 25°C, предпочтительно от 7,5 до 8,5, и, необязательно, объемообразующий агент для получения лиофилизированного порошка.

A1

201991023

201991023

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

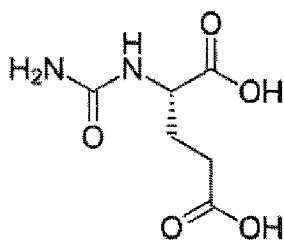
2420-555995EA/019

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ,
СОДЕРЖАЩАЯ КАРГЛУМОВУЮ КИСЛОТУ**

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, подходящей для парентерального введения, содержащей карглумовую кислоту и буферный агент, имеющий значение pK_a от 5,5 до 9,0 при 25°C; в соответствии с вариантом осуществления, буферный агент может иметь значение pK_a от 7,5 до 8,5, предпочтительно pK_a около 8,07, такой как трометамол. Композиция также может содержать по меньшей мере один объемообразующий агент, такой как маннит. Настоящее изобретение также включает способ получения лиофилизированной стерильной композиции путем лиофильной сушки водного раствора, содержащего карглумовую кислоту, буферный агент, имеющий pK_a от 5,5 до 9,0 при 25°C, предпочтительно от 7,5 до 8,5, и необязательно объемообразующий агент для получения лиофилизированного порошка.

Предпосылки создания изобретения

Карглумовая кислота, химическая формула которой приведена ниже, является активным компонентом, который используют для лечения гипераммониемии (высоких уровней аммиака в крови).



Она продается в ЕС под торговой маркой Carbaplu® в форме таблеток, которые необходимо диспергировать в воде и проглатывать сразу или вводить путем быстрого проталкивания через шприц через назогастральный зонд, как правило, в случае госпитализированных пациентов или пациентов, которые не в состоянии глотать.

Карглумовая кислота является сильно гигроскопичной и имеет некоторые проблемы, связанные с нестабильностью. Например, неоткрытые контейнеры Carbaplu® должны быть плотно закрыты и храниться при температуре от 2 до 8°C. После первого открытия

контейнер должен храниться при температуре выше температуры охлаждения, но ниже 30°C; более того, любая неиспользованная таблетка должна быть выброшена через месяц после первого вскрытия.

Способы получения таблеток, содержащих карглумовую кислоту, путем прямого прессования раскрыты в EP 2777696 и CN 105056246.

Из-за долговременной нестабильности карглумовой кислоты после ее растворения в настоящее время на рынке нет готовых к применению внутривенных или вообще инъекционных стерильных композиций, содержащих карглумовую кислоту, которые можно использовать в экстренных случаях.

Описание изобретения

Целью настоящего изобретения является обеспечение новой твердой фармацевтической композиции с более высоким содержанием карглумовой кислоты, чем в Carbaglu®, улучшенным профилем растворения и улучшенной стабильностью и которую после восстановления водой можно вводить внутривенно, например, путем инфузии и/или инъекции, в частности, когда необходимо получить быстрый терапевтический эффект.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение способа получения указанной фармацевтической композиции, который не влияет на стабильность активного начала как такового.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение способа получения указанной фармацевтической композиции, который может стабилизировать полученную стерильную лекарственную форму при хранении при 2-8°C.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение способа получения указанной фармацевтической композиции, который может стабилизировать полученную стерильную лекарственную форму при хранении при $\leq 25^\circ\text{C}$.

Эти технические задачи были решены при помощи фармацевтической композиции, полученной способом лиофильной сушки, как обсуждается ниже.

Лиофильная сушка, также известная как лиофилизация, представляет собой процесс дегидратации, обычно используемый для формулирования в лекарственную форму скоропортящегося или

нестабильного активного начала. Лиофильная сушка работает путем замораживания водной смеси активного начала вместе с одним или несколькими физиологически приемлемыми эксципиентами и затем снижения давления окружающей среды, чтобы замерзшая вода могла сублимироваться непосредственно из твердой фазы в газовую фазу.

Чтобы обеспечить эффективный и промышленно применимый процесс лиофильной сушки, подлежащая замораживанию водная смесь также должна быть химически и физически стабильной и, возможно, должна представлять собой прозрачный водный раствор (следует избегать кристаллизации или осаждения). Композиция для внутривенного введения также должна представлять собой прозрачный и стерильный раствор на водной основе.

Заявитель осуществил несколько испытаний, чтобы найти наиболее подходящие условия для получения прозрачного раствора карглумовой кислоты в высоких концентрациях, которые включали использование HCl 0,5 М, NaOH 0,5 М или фосфатного и декстрозного буфера; такие попытки, однако, не увенчались успехом, поскольку заявитель не смог получить прозрачный и стабильный раствор карглумовой кислоты.

Тем не менее, как следует понимать из прилагаемого экспериментального раздела, трометамин (также известный как TRIS), который представляет собой буферный агент, имеющий pK_a от 7,5 до 9,0 при 25°C, к удивлению, обеспечил превосходные результаты даже при высоких концентрациях карглумовой кислоты. Кроме того, превосходные результаты, что касается возможности производства и стабильности продукта, к удивлению, также были получены с использованием маннита в качестве объемобразующего агента.

Таким образом, объект настоящего изобретения представлен фармацевтической композицией, содержащей карглумовую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль или производное, и буферный агент, имеющий pK_a от 5,5 до 9,0 при 25°C, предпочтительно pK_a от 7,5 до 8,5 при 25°C, более предпочтительно pK_a около 8,07, такой как трометамол.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, композиция также может содержать по меньшей мере один

объемообразующий агент, такой как, но не ограничиваясь этим, маннит. Другие объемообразующие агенты, которые можно использовать в композиции по настоящему изобретению, представляют собой лактозу, трезалозу, глицин, декстран, сахарозу, глюкозу, фруктозу, сорбит, инозит.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением также может содержать один или несколько физиологически приемлемым эксципиентов в дополнение к указанному буферному агенту и указанному объемообразующему агенту.

В соответствии со следующим вариантом осуществления, молярное соотношение карглумовая кислота:триметамол составляет от 1:1 до 1:2,5, предпочтительно около 1:2.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления, массовое соотношение между карглумовой кислотой и объемообразующим агентом, таким как маннит, составляет от 25:32 до 25:50, предпочтительно около 25:40.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может представлять собой порошок, который следует развести в воде перед применением. В соответствии с другим вариантом осуществления, каждая лекарственная форма может содержать от 400 до 600 мг карглумовой кислоты, предпочтительно около 500 мг карглумовой кислоты; в случае лекарственных форм, предназначенных для использования пациентами детского возраста, каждая лекарственная форма может содержать от 25 до 200 мг карглумовой кислоты, предпочтительно около 50 мг карглумовой кислоты.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может представлять собой водный раствор, то есть либо смесь, которая будет подвергаться лиофильной сушке для получения вышеуказанного лиофилизированного продукта, либо раствор, который следует вводить внутривенно сразу после разведения в воде; такой водный раствор предпочтительно имеет концентрацию карглумовой кислоты больше чем 2% масс./об., предпочтительно больше чем или равную 2,5% масс./об.

В соответствии с лучшим вариантом осуществления настоящего изобретения, композиция содержит карглумовую кислоту, триметанол

и маннит, при этом молярное соотношение карглумовая кислота:триметамол составляет от 1:1 до 1:2,5, предпочтительно около 1:2, и массовое соотношение карглумовая кислота:маннит составляет от 25:32 до 25:50, предпочтительно около 25:40

Объект настоящего изобретения также представлен способом получения порошка, который включает лиофильную сушку водного раствора, содержащего карглумовую кислоту, буферный агент, имеющий pK_a от 7,5 до 9,0 при 25°C (такой как триметамол), и объемообразующий агент (такой как маннит), для получения лиофилизированного порошка.

Следующий объект настоящего изобретения представляет собой способ лечения гипераммониемии, который включает введение фармацевтической композиции по настоящему изобретению человеку, нуждающемуся в таком лечении.

Определения

Если не указано иное, предполагается, что все специальные термины, обозначения и другая научная терминология, используемые в настоящей заявке, имеют значения, обычно понятные специалистам в области техники, к которой относится настоящее раскрытие. В некоторых случаях термины с общепринятыми значениями определены для ясности и/или для справки; таким образом, включение таких определений в настоящее описание не должно истолковываться как представляющее существенную разницу по сравнению с тем, как они обычно понимаются в данной области техники.

В частности, термин "физиологически приемлемый эксципиент" в контексте настоящей заявки относится к веществу, не имеющему какого-либо собственного фармакологического эффекта и которое не вызывает побочных реакций при введении млекопитающему, предпочтительно человеку. Физиологически приемлемые эксципиенты хорошо известны в данной области техники и раскрыты, например, в *Handbook of Pharmaceutical Excipients, sixth edition 2009*, который включен в настоящую заявку посредством ссылки.

Термин "фармацевтически приемлемые соли или производные" в контексте настоящей заявки относится к таким солям или производным, которые обладают биологической эффективностью и

свойствами соли или дериватизированного соединения и которые не вызывают побочных реакций при введении млекопитающему, предпочтительно человеку. Фармацевтически приемлемые соли могут быть неорганическими или органическими солями; примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим: карбонат, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, гидросульфат, цитрат, малеат, фумарат, трифторацетат, 2-нафталинсульфонат и пара-толуолсульфонат. Дополнительную информацию о фармацевтически приемлемых солях можно найти в *Handbook of pharmaceutical salts*, P. Stahl, C. Wermuth, WILEY-VCH, 127-133, 2008, включенном в настоящую заявку посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые производные включают сложные эфиры и простые эфиры.

Термин "объемообразующий агент" в контексте настоящей заявки относится к физиологически приемлемому эксципиенту, который увеличивает объем или массу фармацевтической композиции, не влияя на ее полезность или функциональность.

Термин "буферный агент" в контексте настоящей заявки относится к слабой кислоте или основанию, используемым для поддержания кислотности (pH) водного раствора близкой к выбранному значению после добавления другой кислоты или основания.

Термин "в/в" означает внутривенную инъекцию или вводимый внутривенно.

Термин "ICH условия" в контексте настоящей заявки относится к термогигрометрическим условиям хранения лекарственных препаратов, которые предназначены для уже продаваемых продуктов или представленных на государственную регистрацию (МА) новых лекарственных препаратов, изложенным в рекомендациях Международного совета по гармонизации (ICH).

Термины "приблизительно" и "около" в контексте настоящей заявки относятся к пределам экспериментальной ошибки, которая может возникнуть при измерении.

Термины "включающий", "имеющий", "включая" и "содержащий" следует понимать как открытые термины (то есть означающие "включающий, но не ограничивающийся"), и они должны рассматриваться как обеспечивающие подтверждение также для таких терминов, как

"состоят по существу из", "состоящий по существу из", "состоят из" или "состоящий из".

Термины "состоят по существу из", "состоящие по существу из" следует понимать как полузакрытые термины, означающие, что никакие другие ингредиенты, которые существенно влияют на основные и новые характеристики изобретения, не включены (необязательные эксципиенты, таким образом, могут быть включены).

Термины "состоит из", "состоящий из" следует понимать как закрытые термины.

Термин "пациенты детского возраста" в контексте настоящей заявки относится к части популяции от рождения до восемнадцати лет.

Экспериментальная часть

Предварительные испытания растворимости

Предварительные испытания растворимости осуществляли с использованием растворов карглумовой кислоты, забуференных при pH от 5,0 до 5,7 NaOH (0,5 M) или фосфатом; испытание не было успешным, поскольку растворы не были стабильными и давали неизвестный продукт разложения (с молекулярным ионом при 159 [M+N]⁺, обнаруженном в ВЭЖХ/масс-спектрометрическом анализе), не присутствующий в растворе карглумовой кислоты в воде.

Раствор карглумовой кислоты в HCl 0,5 M также не показал стабильность до 24 часов, поскольку две известные примеси были обнаружены в концентрациях выше допустимых пределов.

После неудачных предварительных испытаний с HCl, NaOH или фосфатом, рассматривались два разных подхода для разработки лиофилизированного продукта карглумовой кислоты для инъекций (500 мг/флакон), а именно:

- лиофилизированная композиция, содержащая карглумовую кислоту и объемообразующий агент, для восстановления разбавителем, содержащим трометамол в качестве буферного агента;
- лиофилизированная композиция, содержащая карглумовую кислоту, трометамол и объемообразующий агент.

Были проведены начальные испытания растворимости, чтобы выяснить, какой подход к получению и формулированию мог быть более

подходящим.

а. Карглумовая кислота в водном растворе

100 мл раствора получали путем растворения 2,5 г карглумовой кислоты в воде. Была получена белая суспензия. Суспензию перемешивали в течение 30 минут, не получая прозрачного раствора. Раствор нагревали при около 45°C. Полное растворение достигалось при pH=1,9

Карглумовая кислота в водном растворе с трометамолом

100 мл раствора получали путем растворения 5 г трометамола в воде; затем добавляли 2,5 г карглумовой кислоты. Прозрачный раствор получали сразу при комнатной температуре, с pH=8,2

Обе композиции наблюдали после 24 часов хранения при комнатной температуре, 5°C и -20°C. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Композиция	Комнатная температура	5°C	-20°C*
Карглумовая кислота в водном растворе	Прозрачный раствор	Кристаллический осадок	Порошкообразный осадок
Карглумовая кислота в водном растворе с трометамолом	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор

*=после оттаивания

Эти результаты продемонстрировали, что присутствие буферного агента, имеющего pK_a от 7,5 до 9,0 при 25°C, такого как трометамол, является существенным для получения прозрачного и стабильного раствора для лиофилизации.

Выбор объемообразующего агента

Первое испытание с использованием лиофилизации осуществляли с целью выбора объемообразующего агента. Получали партии лабораторных масштабов (2000 мл) плацебо растворов, содержащих маннит и лактозу в качестве объемообразующих агентов. Каждую композицию получали в 20 мл флаконе и лиофилизировали. Качественно-количественные составы композиций показаны в таблице 2.

Таблица 2

Компонент	Формула для плацебо с маннитом
-----------	--------------------------------

	1 мл	1 флакон (20 мл)
Маннит	40 мг	800 мг
Трометамол	32 мг	640 мг
HCl 37%	Для доведения до pH=8	
Вода для инъекций	Сколько потребуется до 1 мл	Сколько потребуется до 20 мл
Компонент		
Формула для плацебо с лактозой		
Лактоза	40 мг	800 мг
Трометамол	32 мг	640 мг
HCl 37%	Для доведения до pH=8	
Вода для инъекций	Сколько потребуется до 1 мл	Сколько потребуется до 20 мл

Композиция с маннитом по окончании цикла лиофилизации приобретала вид белой довольно плотной лепешки; композиция с лактозой имела вид темно-желтой оплывшей лепешки. Маннит был, таким образом, выбран в качестве предпочтительного объемообразующего агента для разработки композиции карглумовой кислоты.

Скрининг композиций нерасфасованных растворов на pH и осмоляльность

Были получены различные композиции с разными молярными соотношениями карглумовой кислоты (API) и трометамола (TRIS) и концентрациями объемообразующего агента для измерения pH и осмоляльности после получения растворов. Качественно-количественные составы композиций представлены в таблице 3.

Таблица 3

Композиция	API:TRIS мг	Объемообразующий агент мг	Молярное соотношение API:TRIS	Объемообразующий агент (г/100 мл)	pH	Осмоляльность (Осмоль/кг)
A	25:32	40	1:2	4%	6,55	0,582
B	25:50	40	1:3	4%	8,31	0,763
C	25:16	40	1:1	4%	4,02	0,477
D	25:40	40	1:2,5	4%	7,88	0,671
E	25:35	40	1:2,2	4%	7,56	0,615
F	25:32	20	1:2	2%	6,58	0,465
G	25:32	10	1:2	1%	4,35	0,386
H	25:32	5	1:2	0,5%	4,77	0,316
I	25:32	-	1:2	-	4,88	0,289
L	25:33	10	1:2,1	1%	6,83	0,399
M	25:33	5	1:2,1	0,5%	6,84	0,358
N	25:33	-	1:2,1	-	7,04	0,341

Поскольку композиция должна быть подходящей для внутривенных инъекций, целевой уровень pH должен быть в пределах 6,5-7,5, при этом осмоляльность должна быть в пределах 0,290-0,600 Осм/кг,

когда лепешку растворяют в воде для инъекций. На основании их осмоляльности и pH композиции А, F, L, и N были выбраны для испытания методом лиофилизации. Результаты испытания методом лиофилизации представлены в таблице 4.

Таблица 4

Композиция	Молярное соотношение API:TRIS	Объемобразующий агент (г/100 мл)	pH	Плотность нерасфасованного раствора (г/мл)	Внешний вид лепешки
А	1:2	4%	6,70	1,031	Белая плотная
F	1:2	2%	6,47	1,024	Частично разрушенная
L	1:2,1	1%	6,99	1,021	Разрушенная
N	1:2,1	-	7,08	1,017	Разрушенная
Плацебо	-	4%	10,88	-	Белая плотная

Композиция А давала лепешку с желаемыми характеристиками. Эту композицию восстанавливали при помощи 20 мл и 25 мл воды для инъекций для проверки осмоляльности, получая значение 0,569 осмл/кг для композиции, восстановленной с использованием 20 мл, и значение 0,444 осмл/кг, если восстанавливали с использованием 25 мл.

Рассмотрев полученные результаты для каждой композиции, композиция А (с молярным соотношением API:триметамол 1:2 и маннитом в качестве объемобразующего агента при 4% в растворе) была выбрана для разработки.

Осуществляли дополнительные испытания для проверки возможности уменьшения значения осмоляльности путем небольшого уменьшения количества объемобразующего агента, но внешний вид лепешки оказался неудовлетворительным, лепешка была частично оплывшей.

Осуществляли дополнительное испытание, названное композицией С (API/триметамол 1:1, маннит 4%), поддерживая такое же соотношение API/эксципиенты путем добавления остального количества триметамола в раствор для восстановления в целях оптимизации и уменьшения продолжительности процесса лиофилизации.

Параметры и условия процесса, применяемые для получения композиции А и композиции С, указаны в разделе "Способы".

Композицию А и композицию С затем подвергали испытанию стабильности с использованием ВЭЖХ в условиях стресса при 60 °С через 24 и 72 часов; ВЭЖХ метод описан в разделе "Способы".

Результаты ВЭЖХ испытаний, которые представлены в таблице 5, показали, что композиция А является более стабильной и имеет меньший процент примесей по сравнению с композицией С.

Таблица 5

ИСПЫТАНИЕ		Композиция А			Композиция С		
		T0	24ч	72ч	T0	24ч	72ч
Образец для анализа (мг/флакон)		495,5	486,8	482,6	504,7	493,3	467,5
Образец для анализа % от номинала		99,1	97,4	96,5	100,9	98,7	93,5
Содержание воды %*		2,8	1,6	n.a.	0,6	0,6	n.a.
Примесь/ Родственные соединения	RRT	Площадь ь% *RF	Площадь ь% *RF	Площадь ь% *RF	Площадь ь% *RF	Площадь ь% *RF	Площадь ь% *RF
Глутаминовая кислота	0,45- 0,47	ND	ND	0,34	ND	ND	0,10
IMP 1	1,95- 1,93	0,01	0,08	0,26	0,10	0,89	2,31
IMP 2	2,24- 2,21	0,00	0,02	0,08	0,01	0,06	0,17
IMP 5	2,30- 2,33	0,02	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00

* кулометр Карла Фишера, модель 684 KF (Metrohm) или эквивалент

Условные обозначения:

- RRT=относительное время удерживания: время пика элюирования по сравнению с временем элюирования основного пика (карглумовой кислоты).
- RF=коэффициент отклика (коэффициент, применяемый для правильного определения количества примесей)
- ND=не определяли (пик ниже предела детекции метода ВЭЖХ)

На основании результатов предпринятых действий по разработке композиции, композиция А была признана наиболее подходящей и была выбрана для дальнейшей разработки.

Как сообщалось выше, при оптимизации цикла лиофилизации были испытаны разные молярные соотношения трометамол:API, чтобы ускорить процесс, а также оптимизировать свойства твердого состояния. Как 1:1, так и 1:2 соотношение карглуминовая кислота:тротетамол показало хорошую технологичность процесса. Несмотря на это, дальнейшее ускоренное испытание стабильности, описанное выше, показывает, что композиция с соотношением 1:2 имеет улучшенный профиль стабильности по сравнению с композицией с молярным соотношением 1:1. Удивительно, что из-за гигроскопичности карглуминовой кислоты, хотя содержание воды в 1:2 композиции выше, чем содержание, обнаруженное в 1:1 композиции,

химическая стабильность лучше при использовании соотношения 1:2. Таким образом, повышенное количество трометамола, по-видимому, защищает API от разложения, индуцируемого свободной водой, остающейся после завершения процесса.

Испытание стабильности (техническая партия в ICH условиях):

После завершения работы по разработке также осуществляли исследование стабильности в ICH условиях для сбора данных о долгосрочной (коммерческой) стабильности выбранной композиции А. Результаты, полученные за период до 12 месяцев с флаконом лиофилизированной композиции А, содержащей 500 мг карглуминовой кислоты, который хранили при 2-8°C, представлены в таблице 6.

Таблица 6

Лиофилизированный лекарственный продукт							
Испытание	Результаты						
	T0	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Внешний вид	Лиофилизированная белая плотная лепешка	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений
Образец для анализа мг/флакон	504,7	500,4	504,1	496,6	498,2	510,1	503,1
Образец для анализа %	100,9	100,1	100,8	99,3	99,6	102,0	100,6
Родственные примеси % (1) (2)							
Установленные родственные примеси							
Глутаминовая кислота RRT0,47	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
IMP 6 RRT 1,20	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
IMP 1 RRT 1,93	<0,10 (0,011)	<0,10 (0,013)	<0,10 (0,008)	<0,10 (0,005)	<0,10 (0,005)	<0,10 (0,006)	<0,10 (0,007)
IMP 2 RRT 2,21	<0,10 (0,003)	<0,10 (0,004)	<0,10 (0,004)	<0,10 (0,002)	<0,10 (0,001)	<0,10 (0,001)	<0,10 (0,001)
IMP 5a RRT 2,34	<0,10 (0,015)	<0,10 (0,015)	<0,10 (0,023)	<0,10 (0,019)	<0,10 (0,019)	<0,10 (0,022)	<0,10 (0,020)
IMP 5b RRT 2,77	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Каждая другая индивидуальная родственная примесь	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Общее количество родственных примесей	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
Содержание воды	1,4%	1,5%	1,3%	1,4%	1,4%	1,3%	1,5%

Восстановленный раствор в стерильной воде для инъекций							
Испытание	Результаты						
	T0 (3)	1 месяц (3)	2 месяца (3)	3 месяца (4)	6 месяцев (4)	9 месяцев (4)	12 месяцев (4)
Время восстановления	≈ 1 мин	≈ 1 мин	≈ 1 мин	≈ 1 мин	≈ 1 мин	≈ 1 мин	≈ 1 мин
Внешний вид восстановленного раствора	Прозрачный, раствор, не содержит видимых частиц	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений
pH восстановленного раствора	6,3	6,3	6,3	6,4	6,3	6,3	6,3

Примечание (1): Результаты <0,10% (предел количественного обнаружения) представлены в скобках только для информации.

Примечание (2): Общее количество родственных примесей % представляет собой сумму фиксируемых (≥0,10%) установленных и неуставленных примесей.

Примечание (3): Объем восстановления 20 мл

Примечание (4): Объем восстановления 25 мл

Результаты, полученные за период до 12 месяцев с флаконом лиофилизированной композиции А, содержащей 500 мг карглумовой кислоты, который хранили при 25°C/60% относительной влажности, представлены в таблице 7.

Таблица 7

Ллиофилизированный лекарственный продукт							
Испытание	Результаты						
	T0	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Внешний вид	Ллиофилизированная белая плотная лепешка	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений
Образец для анализа мг/флакон	504,7	495,8	508,3	498,5	499,1	509,1	503,0

Образец для анализа %	100,9	99,2	101,7	99,7	99,8	101,8	100,6
Родственные примеси % (1) (2)							
Установленные родственные примеси							
Глутаминовая кислота RRT 0,47	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
IMP 6 RRT 1,20	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
IMP 1 RRT 1,93	<0,10 (0,011)	<0,10 (0,012)	<0,10 (0,029)	<0,10 (0,017)	<0,10 (0,030)	<0,10 (0,050)	<0,10 (0,055)
IMP 2 RRT 2,21	<0,10 (0,003)	<0,10 (0,004)	<0,10 (0,011)	<0,10 (0,005)	<0,10 (0,007)	<0,10 (0,011)	<0,10 (0,015)
IMP 5a RRT 2,34	<0,10 (0,015)	<0,10 (0,022)	<0,10 (0,021)	<0,10 (0,021)	<0,10 (0,021)	<0,10 (0,019)	<0,10 (0,021)
IMP 5b RRT 2,77	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<0,10 (0,012)
Каждая другая индивидуальная родственная примесь							
UNK RRT 0,63	ND	ND	ND	ND	<0,10 (0,050)	<0,10 (0,046)	<0,10 (0,051)
UNK RRT 0,87	ND	ND	ND	ND	<0,10 (0,044)	<0,10 (0,059)	<0,10 (0,050)
UNK RRT 1,15	ND	ND	ND	ND	<0,10 (0,032)	<0,10 (0,050)	<0,10 (0,082)
Общее количество родственных примесей	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
Содержание воды	1,4%	1,4%	1,3%	1,3%	1,3%	1,4%	1,3%
Восстановленный раствор в стерильной воде для инъекций							
Испытание	Результаты						

	Т0 (3)	1 месяц (3)	2 месяца (3)	3 месяца (4)	6 месяцев (4)	6 месяцев (4)	12 месяцев (4)
Время восстановления	≈ 1 мин	≈ 1 мин	≈ 1 мин	≈ 1 мин	≈ 1 мин	≈ 1 мин	≈ 1 мин
Внешний вид восстановленного раствора	Прозрачный раствор, не содержащий видимых частиц	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений
рН восстановл. раствора	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3

Примечание (1): Результаты <0,10% (предел количественного обнаружения) представлены в скобках только для информации.

Примечание (2): Общее количество родственных примесей % представляет собой сумму фиксируемых ($\geq 0,10\%$) установленных и неустановленных примесей.

Примечание (3): Объем восстановления 20 мл

Примечание (4): Объем восстановления 25 мл

Все химические и физические результаты, полученные к настоящему времени, полностью соответствуют техническим требованиям, определенным для коммерческих целей, как при условиях хранения 2–8°C, так и 25°C.

Способы

Способ получения:

Цикл лиофилизации, применяемый для изготовления композиции А и композиции С, описан ниже.

Размер партии: партия 2 литра

Нерасфасованный раствор загружали в один лоток из 31/39 флаконов с объемом заполнения 20 мл. Один лоток был заполнен раствором маннита для полной загрузки сублимационной сушилки, и продукт лиофилизировали в соответствии с циклом лиофилизации, описанным в таблице 8.

Таблица 8

Цикл лиофилизации	Т полка Заданное значение (°C)	Установлен ное время (час:мин)	Реальное время (час:мин)
Замораживание (охлаждение полка)	-42°C	01:00	03:00
Замораживание (поддержание температуры полка)	-42°C	06:00	06:00
Отжиг (нагрев полка)	-5°C	01:20	01:00
Отжиг (поддержание температуры полка)	-5°C	04:00	04:00
Замораживание (охлаждение полка)	-40°C	00:35	02:00
Замораживание (поддержание температуры полка)	-40°C	02:00	03:00
Первичная сушка (нагрев полка)	-10°C	05:00	05:00
Первичная сушка (поддержание температуры полка)	-10°C	48:00	55:00*
Вторичная сушка (нагрев полка)	+35°C	03:45	04:00
Вторичная сушка (поддержание температуры полка)	+35°C	10:00	10:00
Вторичная сушка (нагрев полка)	+45°C	00:10	01:00
Вторичная сушка (поддержание температуры полка)	+45°C	10:00	10:00
Вторичная сушка (охлаждение полка)	+25°C	00:20	01:00
Вторичная сушка (поддержание температуры полка)	+25°C	24:00**	15:00

Давление в камере: 200 мкбар			
Закупоривание в условиях частичного вакуума: 700 мбар	-		-
Общая продолжительность цикла			121

(*)=время, необходимое для достижения продуктом установленной $T^{\circ}C=-23^{\circ}C$, чтобы начать вторичную сушку

(**)=время, регулируемое (мин. 2 часа) для разгрузки лиофильной сушилки в режиме рабочего времени

После завершения цикла флаконы закупоривали при парциальном давлении азота (700 мбар) в камере лиофильной сушилки и герметично закрывали обжимными колпачками с резиновой пробкой.

Метод ВЭЖХ:

Материалы и реагенты

- Карглумовая кислота, эталонный образец
- деионизированная вода, степень чистоты Milli Q или эквивалент

- Метанол, степень чистоты для ВЭЖХ
- KH_2PO_4 , ACS Реагент
- H_3PO_4 85%, ACS Реагент

Оборудование

- Система ВЭЖХ серии Agilent 1100 или эквивалент, снабженная детектором УФ и видимого диапазонов, охлаждаемым автоматическим дозатором, системой дегазирования и колоночным термостатом

- Система сбора данных
- ВЭЖХ колонка Develosil 5мкм, RPAQUEOUS-AR C30, 250×4,6мм или эквивалент

- Предполонка Gemini C18 или эквивалент
- Уравновешивание с точностью до 0,001 мг
- Высокоточное лабораторное оборудование

Хроматографические условия

Температура колонки: 25°C

Подвижная фаза А: KH_2PO_4 50 мМ рН 2,0 с H_3PO_4 85%

Подвижная фаза В: CH_3OH

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Объем вводимой пробы: 50 мкл

Температура автодозатора: 5°C

Длина волны детекции: УФ при 215 нм

Способ элюирования: Градиент, как указано в таблице 9

Таблица 9

Время (мин)	Подвижная фаза А%	Подвижная фаза В%
0	100	0
8	100	0
14	90	10
28	90	10
30	100	0
40	100	0

Время цикла

40 минут

В этих условиях время удерживания (R_t) карглумовой кислоты составляет около 6,6 мин.

Возможно некоторое варьирование композиции подвижных фаз и скорости потока для обеспечения подходящего времени элюирования и для соответствия требованиям SST.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая карглумовую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль или производное и буферный агент, имеющий рКа от 5,5 до 9,0 при 25°C, предпочтительно рКа от 7,5 до 8,5 при 25°C, более предпочтительно рКа около 8,07.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный буферный агент представляет собой трометамол.

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что молярное соотношение карглумовая кислота:трометамол составляет от 1:1 до 1:2,5, предпочтительно около 1:2.

4. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая по меньшей мере один объемообразующий агент.

5. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что указанный объемообразующий агент представляет собой маннит.

6. Фармацевтическая композиция по п. 4 или 5, отличающаяся тем, что массовое соотношение карглумовая кислота:объемообразующий агент или массовое соотношение карглумовая кислота:маннит составляет от 25:32 до 25:50, предпочтительно около 25:40.

7. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, содержащая карглумовую кислоту, трометанол и маннит, отличающаяся тем, что молярное соотношение карглумовая кислота:трометамол составляет от 1:1 до 1:2,5, предпочтительно около 1:2, и массовое соотношение карглумовая кислота:маннит составляет от 25:32 до 25:50, предпочтительно около 25:40.

8. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что представляет собой порошок.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что представляет собой водный раствор.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, отличающаяся тем, что имеет концентрацию карглумовой кислоты больше чем 2% масс./об., предпочтительно больше чем или равную 2,5% масс./об.

11. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих

пунктов, отличающаяся тем, что дополнительно содержит один или несколько физиологически приемлемых эксципиентов.

12. Способ получения фармацевтической композиции по п. 8, который включает лиофильную сушку раствора по п. 9.

13. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов для применения в качестве лекарственного средства, предпочтительно для применения в лечении гипераммониемии.

14. Фармацевтическая композиция для применения по п. 13, отличающаяся тем, что содержит от 400 до 600 мг карглумовой кислоты, предпочтительно около 500 мг, и тем, что ее вводят взрослым пациентам.

15. Фармацевтическая композиция для применения по п. 13, отличающаяся тем, что содержит от 25 до 200 мг карглумовой кислоты, предпочтительно 50 мг, и тем, что ее вводят пациентам, относящимся к пациентам детского возраста.

16. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 13-15, отличающаяся тем, что ее вводят парентерально, предпочтительно путем инъекции.