

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21)(22) Заявка: **2012144777/15**, 12.05.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
13.05.2010 US 61/334,208(43) Дата публикации заявки: **20.06.2014** Бюл. № 17(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **13.12.2012**(86) Заявка РСТ:
SE 2011/050602 (12.05.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/149412 (01.12.2011)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

АстраЗенека АБ (SE)

(72) Автор(ы):

**БУТ Джонатан (GB),
ДИКСОН Лейх (GB),
ВАШИНГТОН Клайв (GB)**(54) **ИНЪЕКЦИОННАЯ ЭМУЛЬСИЯ СЕДАТИВНОГО СНОТВОРНОГО АГЕНТА**

(57) Формула изобретения

1. Инъекционная эмульсия, содержащая:
соединение, представляющее собой замещенный эфир фенилуксусной кислоты;
не смешивающийся с водой растворитель;
эмульгатор;
модификатор тоничности; и
воду;
и возможно дополнительно содержащая один или более чем один из следующих компонентов, выбранных из буферного агента для регулирования pH, стабилизатора и вспомогательного вещества;
где pH эмульсии составляет более чем примерно 7; и
где средний размер капли эмульсии составляет менее чем примерно 200 нм.
2. Эмульсия по п.1, где указанный замещенный эфир фенилуксусной кислоты присутствует в количестве от примерно 0,25 масс.% до примерно 25 масс.%.
3. Эмульсия по п.1 или 2, где указанный замещенный эфир фенилуксусной кислоты присутствует в количестве от примерно 0,25 масс.% до примерно 15 масс.%.
4. Эмульсия по п.1, где указанный замещенный эфир фенилуксусной кислоты присутствует в количестве от примерно 1 масс.% до примерно 10 масс.%.
5. Эмульсия по п.1, где указанный замещенный эфир фенилуксусной кислоты представляет собой н-пропиловый эфир [3-этокси-4-[(N,N-диэтилкарбамидо)метокси] фенил]уксусной кислоты.

6. Эмульсия по п.1, где не смешивающийся с водой растворитель присутствует в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 50 масс.%.

7. Эмульсия по п.1, где не смешивающийся с водой растворитель присутствует в количестве от примерно 5 масс.% до примерно 15 масс.%.

8. Эмульсия по п.1, где не смешивающийся с водой растворитель представляет собой масло растительного происхождения, масло животного происхождения, триглицерид со средней цепью, триглицерид с длинной цепью или полусинтетическое масло.

9. Эмульсия по п.1, где не смешивающийся с водой растворитель представляет собой соевое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, касторовое масло, кунжутное масло, кукурузное масло, кокосовое масло, оливковое масло, триглицерид со средней цепью, триглицерид с длинной цепью, гидрированное растительное масло, рыбий жир, витамин Е, сквалан или полусинтетическое масло или любую их смесь.

10. Эмульсия по п.1, где не смешивающийся с водой растворитель представляет собой триглицерид со средней цепью.

11. Эмульсия по п.1, где эмульгатор присутствует в количестве от примерно 0,01 масс.% до примерно 5 масс.%.

12. Эмульсия по п.1, где эмульгатор представляет собой этоксилированный эфир, этоксилированный сложный эфир, этоксилированное масло, фосфолипид, касторовое масло (кремофор) или полиоксиэтиленовое производное витамина Е или любую их смесь.

13. Эмульсия по п.1, где эмульгатор представляет собой лецитин.

14. Эмульсия по п.1, где эмульгатор представляет собой лецитин, полученный из соевых бобов.

15. Эмульсия по п.1, где модификатор тоничности присутствует в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 2,5 масс.%.

16. Эмульсия по п.1, где модификатор тоничности представляет собой глицерин, сорбит, ксилит, маннит, декстрозу, глюкозу, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, сахарозу или лактозу.

17. Эмульсия по п.1, где модификатор тоничности представляет собой глицерин.

18. Эмульсия по п.1, дополнительно содержащая буферный агент для регулирования pH.

19. Эмульсия по п.1, где буферный агент для регулирования pH присутствует в количестве от примерно 0,01 масс.% до примерно 10 масс.%.

20. Эмульсия по п.1, где буферный агент для регулирования pH присутствует в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 1 масс.%.

21. Эмульсия по п.1, где буферный агент для регулирования pH представляет собой фосфат натрия, цитрат натрия, бикарбонат натрия, L-гистидин или трис(трис(гидроксиметил)аминометан).

22. Эмульсия по п.1, дополнительно содержащая стабилизатор.

23. Эмульсия по п.1, где стабилизатор присутствует в количестве от примерно 0,001 масс.% до примерно 5 масс.%.

24. Эмульсия по п.1, где стабилизатор присутствует в количестве от примерно 0,001 масс.% до примерно 0,05 масс.%.

25. Эмульсия по п.1, где стабилизатор представляет собой жирную кислоту, катионный липид или анионный стабилизатор.

26. Эмульсия по п.1, где стабилизатор представляет собой олеиновую кислоту.

27. Эмульсия по п.1, содержащая:

от примерно 1 масс.% до примерно 10 масс.% n-пропилового эфира [3-этокси-4-[(N,N-диэтилкарбамидо)метокси]фенил]уксусной кислоты;

от примерно 5 масс.% до примерно 15 масс.% триглицерида со средней цепью;

от примерно 0,01 масс.% до примерно 5 масс.% лецитина, полученного из соевых бобов;

от примерно 0,01 масс.% до примерно 3 масс.% глицерина; и

от примерно 0,001 масс.% до примерно 1 масс.% олеиновой кислоты.

28. Эмульсия по п.1, содержащая:

от примерно 3 масс.% до примерно 9 масс.% н-пропилового эфира [3-этокси-4-[(N,N-диэтилкарбамидо)метокси]фенил]уксусной кислоты;

от примерно 6 масс.% до примерно 12 масс.% триглицерида со средней цепью;

от примерно 0,3 масс.% до примерно 3 масс.% лецитина, полученного из соевых бобов;

от примерно 0,1 масс.% до примерно 1 масс.% L-гистидина;

от примерно 0,001 масс.% до примерно 0,1 масс.% эдетата динатрия; и

от примерно 1 масс.% до примерно 2,5 масс.% глицерина.

29. Эмульсия по п.1, дополнительно содержащая седативный снотворный агент, анальгетик или парализующий агент.

30. Эмульсия по п.29, где анальгетик представляет собой опиоид.

31. Способ индукции или поддержания анестезии или седативного эффекта у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества эмульсии по любому из пп.1-28.

32. Способ по п.31, дополнительно включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества седативного снотворного агента, анальгетика или парализующего агента.

33. Способ получения фармацевтической эмульсии, включающий:

объединение эмульгатора, модификатора тоничности и воды и возможно вспомогательного вещества и/или буферного агента с образованием водной смеси;

диспергирование водной смеси с образованием диспергированной водной смеси;

объединение активного агента с не смешивающимся с водой растворителем и стабилизирующим агентом с образованием смеси масляной фазы;

добавление диспергированной водной смеси к смеси масляной фазы с образованием предварительно приготовленной грубой эмульсии;

гомогенизацию предварительно приготовленной грубой эмульсии при давлении от 7000 до 14000 ф/кв дюйм (от 48,3 до 96,5 МПа) с образованием гомогенизированной предварительно приготовленной грубой эмульсии;

охлаждение гомогенизированной предварительно приготовленной грубой эмульсии и возможно корректировку pH до примерно 7; и

фильтрацию эмульсии через систему фильтрации с размером пор 0,2 мкм.

34. Способ по п.33, где эмульсия содержит:

от примерно 1 масс.% до примерно 10 масс.% н-пропилового эфира [3-этокси-4-[(N,N-диэтилкарбамидо)метокси]фенил]уксусной кислоты;

от примерно 5 масс.% до примерно 15 масс.% триглицерида со средней цепью;

от примерно 0,01 масс.% до примерно 5 масс.% лецитина, полученного из соевых бобов;

от примерно 0,01 масс.% до примерно 3 масс.% глицерина; и

от примерно 0,001 масс.% до примерно 1 масс.% олеиновой кислоты.

35. Способ по п.34, где эмульсия содержит:

от примерно 3 масс.% до примерно 9 масс.% н-пропилового эфира [3-этокси-4-[(N,N-диэтилкарбамидо)метокси]фенил]уксусной кислоты;

от примерно 6 масс.% до примерно 12 масс.% триглицерида со средней цепью;

от примерно 0,3 масс.% до примерно 3 масс.% лецитина, полученного из соевых бобов;

от примерно 0,1 масс.% до примерно 1 масс.% L-гистидина;
от примерно 0,001 масс.% до примерно 0,1 масс.% эдетата динатрия; и от примерно 1 масс.% до примерно 2,5 масс.% глицерина.

36. Способ получения фармацевтической эмульсии, включающий:

объединение эмульгатора, модификатора тоничности, буфера, антимикробного агента и воды с образованием водной смеси;

диспергирование водной смеси с образованием диспергированной водной смеси;

объединение активного агента с не смешивающимся с водой растворителем с образованием смеси масляной фазы;

добавление диспергированной водной смеси к смеси масляной фазы с образованием предварительно приготовленной грубой эмульсии;

гомогенизацию предварительно приготовленной грубой эмульсии с образованием гомогенизированной предварительно приготовленной грубой эмульсии;

охлаждение гомогенизированной предварительно приготовленной грубой эмульсии и фильтрацию эмульсии через систему фильтрации с размером пор 0,2 мкм;

где эмульсия состоит по существу из:

от примерно 3 масс.% до примерно 9 масс.% н-пропилового эфира [3-этоксифенил]уксусной кислоты;

от примерно 6 масс.% до примерно 12 масс.% триглицерида со средней цепью;

от примерно 0,3 масс.% до примерно 3 масс.% лецитина, полученного из соевых бобов;

от примерно 0,1 масс.% до примерно 1 масс.% L-гистидина;

от примерно 0,001 масс.% до примерно 0,1 масс.% эдетата динатрия; и

от примерно 1 масс.% до примерно 2,5 масс.% глицерина.

37. Способ получения фармацевтической эмульсии, включающий:

объединение эмульгатора, модификатора тоничности и воды и возможно буферного агента, стабилизатора и/или вспомогательного вещества с образованием раствора водной фазы;

корректировку pH раствора водной фазы с помощью основания до значения pH более чем примерно 7;

объединение н-пропилового эфира [3-этоксифенил]уксусной кислоты с не смешивающимся с водой растворителем с образованием смеси жировой фазы;

добавление смеси водной фазы к смеси жировой фазы и эмульгирование полученной смеси с образованием фармацевтической эмульсии; и

фильтрацию фармацевтической эмульсии.

38. Способ стерилизации фармацевтического препарата по любому из пп.1-30, включающий фильтрацию с использованием фильтра с размером пор 0,2 мкм и/или автоклавирование с использованием стандартного фармакопейного цикла.

39. Применение фармацевтического препарата по любому из пп.1-30 в изготовлении лекарственного средства для применения в индукции или поддержании анестезии или седативного эффекта у млекопитающего.

40. Применение фармацевтического препарата по любому из пп.1-30 в индукции или поддержании анестезии или седативного эффекта у млекопитающего.