



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **112905**(13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/451 (2006.01)**A61K 31/55** (2006.01)**A61K 38/12** (2006.01)**A61P 1/06** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2015 01079	(72) Винахідник(и):	Левренц Клаудіа (DE), Шмітц Райнхард (DE), Альтамура Марія (IT)
(22) Дата подання заявки:	12.07.2013	(73) Власник(и):	ЛАБОРАТОРІ ҐУІДОТТИ С.П.А., Via Livornese 897, La Vettola, I-56122 Pisa PI, Italy (IT)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.11.2016	(74) Представник:	Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	RM2012A000331	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2006045820 A1, 04.05.2006 EP 1712220 A1, 18.10.2006 EASTMAN. Eastman Vitamin E TPGS NF Applications and Properties passage / 20051001, no. PCI-102B. - 1 October 2005. - P. 1-24
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	12.07.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	IT		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.04.2015, Бюл.№ 7		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.11.2016, Бюл.№ 21		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/IB2013/055754, 12.07.2013		

(54) ПЕДІАТРИЧНА РІДКА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ, ЩО МІСТИТЬ НЕПАДУТАНТ**(57) Реферат:**

Винахід стосується рідкої фармацевтичної композиції для перорального введення, яка містить непадутант як активний інгредієнт, TPGS як солюбілізатор і хелатуючий агент; способу приготування такої композиції.

UA 112905 C2

Область техніки, до якої відноситься винахід

Винахід стосується рідких фармацевтичних композицій для перорального введення, що містять у якості активного інгредієнта непадутант, TPGS у якості солюбілізатора й необов'язково хелатуючий агент. Такі композиції є високостабільними й придатними до застосування в

педіатрії для лікування шлунково-кишкових захворювань. Конкретно даний винахід відноситься до нових фармацевтичних композицій, що містять антагоніст NK 2-рецептора тахікінінів, тобто непадутант, дуже слаботорозчинний у водяних розчинах.

Зазначені фармацевтичні композиції є стабільними розчинами, призначеними для перорального введення активного інгредієнта й переважно придатні до застосування в педіатрії для лікування шлунково-кишкових захворювань у немовлят і грудних дітей. Висока стабільність композицій обумовлена використанням TPGS у якості солюбілізуючої добавки необов'язково з додаванням хелатуючого агента.

Попередній рівень техніки

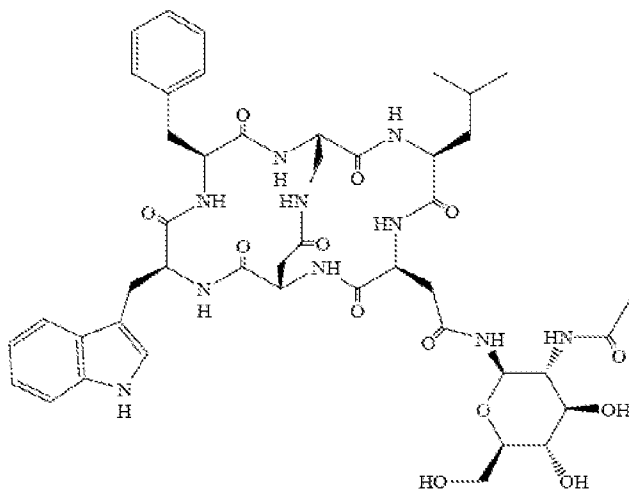
На відміну від того, що має місце в більшості препаратів тваринних тканин, у яких необхідно блокувати рецептори NK1 і NK2 для ініціювання більш ефективного антагонізму стосовно спазмогенної дії, індукованої тахікінінами, в інших препаратах, включаючи препарати ізольованих тканин кишечника людини, антагоністи рецептора NK2 уже є високоефективними стосовно спазмогенної дії, індукованої екзогенними або ендогенними тахікінінами.

На додаток до стимулюючої ролі в регуляції моторики кишечника, активація NK 2-рецепторів тахікінінів запускає також і внутрішні, і зовнішні інгібіторні механізми в кишковій стінці (Giuliani et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 246:322-327 (1988)). Більше того, NK 2-рецептори тахікінінів регулюють кишкову проникність (Hallgren et al. Am. J. Physiol. 273: G1077-G1086 (1997)), а також беруть участь у регулюванні секреції води й іонів в епітелії кишечника у пацюків і людини (Tough et al. Naunyn-schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 367: 104-108 (2003) і в модуляції вісцеральної чутливості (Julia et al. Gastroenterology 107:94-102 (1994)), особливо при змінах, спровокованих активним або попереднім запальним станом або стресовою ситуацією.

Ці фармацевтичні аспекти тахікінінів підказали необхідність оцінки селективних антагоністів NK 2-рецептора тахікінінів при розробці лікарських препаратів, спрямованих проти шлунково-кишкових захворювань, що характеризуються порушеннями моторики кишечника й вісцеральною гіперчутливістю, такими як, наприклад, синдром роздратованого кишечника в дорослих індивідуумів (Lecci et al. Curr. Opin. Invest. Drugs 3:589-601 (2002)).

Непадутант – це селективний антагоніст NK 2-рецептора тахікінінів, що має формулу (I), яка спочатку була описана в EP815126. Він є біциклічним гексапептидом з відмінним профілем безпеки й переносимістю.

Антагоніст NK2 – непадутант - можна ідентифікувати як [N⁴-(2-ацетиламіно-2-дезоксi-β-D-глюкопіранозил)-L-аспарагініл-L-α-триптофан-L-фенілаланіл-L-2,3-діамінопропіоніл-L-лейцил]-C-4,2-N-3,5-латтам-C-1,6-N-2,1-латтам або циклічний [3-аміно-L-аланіл-L-лейцил-N-[2-(ацетиламіно)-2-дезоксi-β-D-глюкопіранозил]-L-аспарагініл-L-α-аспартил-L-триптофан-L-фенілаланіл](4→1)-латтам (9CI) (CAS RN: 183747-35-5)) (альтернативно відомий як MEN1 1420).



(I)

Непадутант показав гарну активність у різних моделях in vitro і in vivo і в людини в усуненні

побічних ефектів активації NK 2-рецепторів у кишечнику, таких як вісцеральна гіпералгезія або зміни моторики кишечника.

Недавно було виявлено, що непадутант при пероральному уведенні всмоктується в немовлят тварин (пацюків або мишей) на відміну від того, що було встановлено в дорослих тварин. Крім того, пероральне введення непадутанта немовлятам пацюка здатне блокувати на період до 24 годин після введення збільшення кишкового транзиту, індуковане активацією NK 2-рецепторів, без зміни базальних параметрів. До того ж, непадутант підтвердив свою ефективність у моделі гіпералгезії у новонароджених пацюків.

Ці результати свідчать про оральну потенційну біодоступність навіть у немовлят і, отже, про можливість клінічного застосування непадутанта в симптоматичному лікуванні шлунково-кишкових захворювань (наприклад, дитячої кольки), як заявлено в WO2006045820.

Європейська медична асоціація (EMA) рекомендує застосовувати розчини, що вводяться перорально для немовлят і грудних дітей (молодих тварин) (у віці від 28 днів до 23 місяців) у якості кращої дозувальної форми (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005). З іншого боку, парентеральні композиції (наприклад, внутрішньовенні) строго протипоказані, особливо у випадку захворювань, які не загрожують життю. Таким чином, створення розчину непадутанта, що вводиться перорально, для застосування в педіатрії в лікуванні шлунково-кишкових захворювань є вкрай важливим.

Непадутант погано розчиняється у водному середовищі й має гіркий смак. Крім того, він стійкий у висушеному стані, але розчини непадутанта чутливі до окисного розпаду.

В WO2006045820 розкриваються фармацевтичні композиції, що містять дитячий непадутант у рідкій формі (сторінки 7-8, приклади 1-4); ці композиції характеризуються використанням полісорбату в якості солюбілізатора; такі композиції не є, очевидно, повністю задовільними через їхній обмежений строк зберігання при кімнатній температурі або при високій температурі.

EP1464341 описує офтальмічний розчин/емульсію, що містять TPGS (вітамін E TPGS 1000, який називають також D-альфа-токоферилполіетиленгліколь 1000-сукцинатом) і антиоксидантний активний інгредієнт убихінон. Комбінації убихінону, TPGS і аскорбил-2-фосфату магнію показують синергічну антиоксидантну дію. Однак антиоксидантна дія на активний інгредієнт, який є антагоністом NK 2-рецептора тахікінінів, у розчинах, що містять TPGS, у зазначеному документі не описується.

В WO97/35587 розкривається одержання рідких композицій, що містять інгібітор ВІЛ-протеази, TPGS і гідрофільний неводний розчинник, що змішується з TPGS, кращих для наповнення м'яких желатинових капсул. Композиції показують підвищену біодоступність інгібітору ВІЛ-протеази. Неводний розчинник украй важливий для цієї композиції.

WO99/26607 описує розподільну систему на основі рідкокристалічної структури, у якій лікарський засіб розчинений безпосередньо в TPGS. Для підтримки лікарського засобу в розчині тверда структура циклоспорина з TPGS не вимагає присутності або відсутності емульгаторів, співрозчинників, поверхнево-активних речовин (ПАВ) або інших солюбілізуючих агентів. Одержувані продукти, такі як капсули з регульованим вивільненням умісту, таблетки, пігулки, є твердими дозувальними формами для перорального прийому. Тому що TPGS використовується в якості єдиного розчинника, потрібні високі кількості TPGS (від 50% до 99,9%).

U.S. Patent 5 583 105 описує попередньо сконцентровану емульсію, що містить активний інгредієнт циклоспорин у ліпофільному і/або амфіфільному розчиннику. У цій композиції TPGS згадується в якості емульгатора, ад'юванта й антиоксиданта для жирних масел. Антиоксидантна дія на фармацевтичний активний інгредієнт і особливо на антагоніста NK 2-рецептора не заявляється.

WO2006036614 описує ПАВ-подібні матеріали, придатні для твердих композицій. TPGS-сировина, що нагадує за консистенцією віск, перетворюється у тверду речовину правильної форми, яка може вводиться, наприклад, у таблетки. Використання твердої форми для приготування розчинів і/або емульсій не описане.

EP1216025 розкриває застосування широкого спектра TPGS у якості ПАВ (від 0,1% до 90%) у твердих композиціях, що містять дисперсант, розчинний у воді, і розчинну сполуку в ліпідному середовищі в якості інгібітора ліпази. Отверділа суміш уводиться в HPMS(гідроксипропілметилцелюлоза)-капсули, які показують підвищення ефективності й активності.

Композиції для місцевого застосування, що містять TPGS і шари альфа-токоферолу для солюбілізації або емульгування нерозчинних у воді лікарських засобів, згадуються в WO9531217.

TPGS описується як стабілізатор, використовуваний для утворення й стабілізації двошарових ліпосом у кислому середовищі (US 5 364 631).

В WO9808490 розкривається приготування твердих співосаджених для перорального введення ліпофільних речовин з низькою біодоступністю. Тести на доставку до тканин проводилися на сухих порошках.

Опис винаходу

Даний винахід належить до стабільних рідких фармацевтичних композицій для перорального введення, що містять непадутант і TPGS, навіть для застосування в педіатрії при лікуванні немовлят і грудних дітей (молодих тварин) у період з народження до одного року, переважно – з народження до шестимісячного віку.

TPGS – це речовина із солюбілізуючою і антиоксидантною активністю, яка в силу цього діє як стабілізатор речовин, сильно нестійких до окиснення. До того ж, TPGS в основному не має смаку й тому придатний і схвалений до застосування для немовлят і грудних дітей (молодих тварин). Зненацька виявилось, що використання TPGS призводить до солюбілізації й антиоксидантної дії, що дозволяє одержувати прозорі стабільні розчини непадутанта, прийнятні з органолептичної точки зору. Укупі з TPGS звичайно використовуються допоміжні фармацевтичні речовини (ексципієнти), такі як ліпофільні або гідрофільні неводні розчинники або співрозчинники, ліпофільні антиоксидантні фази й ін., завдяки чому виключається необхідність приготування стабільної рідкої композиції.

Таким чином, метою даної заявки є рідкі водні фармацевтичні композиції для перорального введення, що містять у якості активного інгредієнта непадутант і TPGS у якості добавки.

В особливому варіанті здійснення винаходу композиції містять TPGS у якості єдиного солюбілізатора й/або стабілізуючої добавки.

В іншому варіанті здійснення винаходу композиції можуть додатково включати хелатуючий агент.

У ще одному варіанті здійснення винаходу композиції містять, на додаток до TPGS, інші фармацевтичні прийнятні ексципієнти.

Другою метою винаходу є композиції, що містять непадутант, TPGS і необов'язково хелатуючий агент і інші необов'язкові ексципієнти, для застосування в педіатрії при лікуванні новонароджених або грудних дітей (молодих тварин), зокрема, при лікуванні шлунково-кишкових захворювань.

Наступною метою даної заявки є спосіб приготування композиції за винаходом.

Композиції, призначені для застосування в педіатрії, повинні бути в рідких дозувальних формах для перорального введення.

Очищена вода є розчинником, що підходить для педіатричних композицій. Однак у силу поганої розчинності непадутанта у воді для того, щоб розчинити його фармацевтично ефективну кількість, необхідно використовувати щонайменше один солюбілізатор, ПАВ або емульгатор.

Досить мало солюбілізаторів, ПАВ або емульгаторів підходить для педіатричних композицій, оскільки більшість солюбілізаторів/ПАВ або емульгаторів викликає побічні ефекти.

Із солюбілізаторів широко використовуються полімери типу поллоксамерів, наприклад, Poloxamer 188® (термін Poloxamer 188 позначає співполімер поліоксипропілену/поліоксиетилену з поліоксипропіленом з молекулярною масою приблизно 1800 г/моль і зі вмістом 80% (мас./мас.) поліоксиетилену). Однак за допомогою Poloxamer 188 неможливо досягти необхідної солюбілізації непадутанта у воді (табл. 1).

Таблиця 1

Розчинність непадутанта у воді з різними концентраціями солюбілізатора при 25 °C

% поллоксамера (Poloxamer 188) у воді	Розчинний непадутант [мг/мл]
–	0,13
0,50%	0,20
1,00%	0,21
2,00%	0,28
2,50%	0,31

Полісорбати широко використовуються в якості солюбілізаторів у композиціях для перорального введення, для місцевого застосування й навіть у парентеральних композиціях. У ЄС полісорбати також схвалені до застосування в якості харчової добавки (E433). Типовими

прикладами композицій непадутанта з полісорбатом 80 є композиції, описані в WO2006045820 (наприклад, 1-4 на сторінках 7-8). Недоліком полісорбатів як ексципієнта є їхній гіркий смак. Такий підхід, як використання ароматизаторів і/або підсолоджувачів для маскування гіркого смаку активних інгредієнтів і/або ексципієнтів, практикується головним чином у педіатричних композиціях для перорального введення, із застосуванням малинового й вершкового ароматизаторів, часто ідентифікованих як можливі ексципієнти для маскування смаку, що створюють бажане смакове відчуття. Однак у композиціях, що містять полісорбати, непадутант показав низьку стабільність при кімнатній температурі.

Для підвищення стабільності розчинів, що містять непадутант, упакування композиції й процедури розливання в контейнери багаторазових доз повинні проводитися в умовах деаерації в присутності інертних газів, таких як азот і аргон. Ці умови представляють додаткову проблему в промисловому процесі впакування, збільшенні загальних витрат і є недостатніми для повного попередження нестабільності композицій, що містять полісорбати.

Потенційною альтернативою умовам деаерації може стати застосування антиоксиданту. Тому вивчалися різні композиції, що містять різні антиоксиданти.

Оцінювався вплив різних стандартних антиоксидантів і їх сумішей на стабільність педіатричної композиції в пероральному розчині непадутанта 0,4 мг/мл, що містить полісорбат 80 у якості солюбілізатора (табл. 2).

Таблиця 2

Інгредієнт	Кількість [мг/мл]										
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
Непадутант	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Полісорбат 80	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Декстроза	400,0	400,0	400,0	400,0	400,0	400,0	400,0	400,0	400,0	400,0	400,0
Сорбінова кислота	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Натрій-карбоксиметил-целюлоза	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Малиновий ароматизатор	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035
Вершковий ароматизатор	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015
Лимонна кислота	20	-	-	20	20	-	-	20	-	-	-
Пропілгаллат	-	0,1	-	0,1	-	0,1	-	-	0,1	-	-
Едетат натрію	-	-	0,1	-	0,1	0,1	-	-	-	0,1	-
Бісульфіт біс-натрію	-	-	-	-	-	-	10	10	10	10	-
Очищена вода	до 1,0 мл	до 1,0 мл	до 1,0 мл	до 1,0 мл	до 1,0 мл	до 1,0 мл	до 1,0 мл	до 1,0 мл	до 1,0 мл	до 1,0 мл	до 1,0 мл

Після зберігання протягом 2 місяців за умов прискореної деградації (40 °C/відносна вологість(RH) 75%) визначався вміст непадутанта (таблиці 3, 4). Зненацька композиції, що містять лимонну кислоту, показали значне зниження вмісту непадутанта у порівнянні з контрольною композицією без додавання антиоксиданту (табл. 3). Ці результати не могли бути викликані значним зниженням рН композиції з рН 5 до рН~3.

Не встановлено вплив підвищеної стабільності на вміст непадутанта в композиціях, що містять едетат натрію. Однак композиції, що містять пропілгаллат, так званий "супер-антиоксидант", і суміш пропілгаллату з едетатом натрію показали значне підвищення стабільності непадутанта.

Однак пропілгаллат заборонений до застосування в харчових продуктах для грудних дітей і дітей молодшого віку через його відому здатність викликати хворобу крові – метгемоглобінемію.

Виявлена несумісність із бісульфідом натрію й сумішами бісульфіду натрію, що містять антиоксиданти. Початкова концентрація композицій непадутанта, як було встановлено, становила приблизно 20% від заявленого вмісту непадутанта (табл. 4). Таблиця 3

Вміст непадутанта в педіатричних композиціях у розчині для перорального введення, що містить різні кількості антиоксидантів і їх сумішей, після зберігання при 40 °C/75% RH (у відсотковому відношенні до початкового вмісту непадутанта)

Місяці	Антиоксидант						
	A	B	C	D	E	F	K
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1	68,5	97,5	89,0	92,5	80,7	101,5	82,9
2	51,1	95,2	79,0	82,7	65,1	99,8	70,3

- 5 Таблиця 4 Вміст непадутанта в педіатричних композиціях у розчині для перорального введення, що містить різні кількості антиоксидантів і їх сумішей, після зберігання при 40 °C/75% RH (у відсотковому відношенні до початкового вмісту непадутанта)

Місяці	Антиоксидант				
	G	H	I	J	K
0	21,5	21,7	17,6	19,6	100,0
1	n,t,	n,t,	n,t,	n,t,	84,2
2	n,t,	n,t,	n,t,	n,t,	79,2

- 10 Застосування TPGS згідно із цим винаходом вирішує всі проблеми, пов'язані з композиціями попереднього рівня техніки, особливо проблеми, пов'язані із труднощами солюбілізації непадутанта через його нестійкість до окиснення й необхідністю забезпечення прийнятних для дитячого населення органолептичних характеристик композиції.

- 15 Ціль порівняння впливу водорозчинних антиоксидантних добавок на основі вітаміну Е, обраних із групи, що складається з TPGS (вітамін Е TPGS 1000 або D-альфа-токоферилполіетилєнглїколь 1000 сукцинат), L-аскорбінової кислоти DL-альфа-токоферол-фосфат калієвої солі й здатних до диспергування попередньо складених добавок, таких як сухі суміші токоферолів (концентрація 30%) (вітамін Е, тонко диспергований у матриці модифікованого харчового крохмалю) і вітаміну Е у сухому виді (15%) (альфа-токоферол-ацетат, тонко диспергований в матриці модифікованого харчового крохмалю), які додавалися в
- 20 типову фармацевтичну композицію, що містить полісорбат (приклад 2) для вивчення динаміки підвищення стабільності розчиненого непадутанта (табл. 5). У процесі впакування й наступному процесі розливання деаерація з використанням інертних газів, таких як азот або аргон, не проводилася.

25

Таблиця 5

Витяг непадутанта після зберігання розчинів при 40 °C/75% RH

Композиції	Антиоксидант	Час [місяці]	[%] витягнутого непадутанта
Приклад 1 (композиція К)	Не використовувався	0	100,0
		1	82,9
		2	70,3
Приклад 2	TPGS 3 мг/мл	0	100,0
		1	94,4
		2	89,5
Приклад 2	Суха суміш токоферолів 30% 1,8 мг/мл	0	100,0
		1	93,2
		2	87,8
Приклад 2	L-аскорбінова кислота DL-альфа-токоферол-фосфат калієва сіль 2,3 мг/мл	0	100,0
		1	83,5
		2	77,3
Приклад 2	Вітамін Е у сухому виді 15% 3,9 мг/мл	0	100,0
		1	83,5
		2	77,1

Підвищення стабільності, що представляє інтерес, було досягнуто у випадку використання

TPGS.

Композиція з TPGS у якості антиоксиданту зненацька продемонструвала високу стабільність, що виключило необхідність додавання антиоксидантів, а також проведення процедури деаерації з використанням інертних газів.

- 5 Більше того, так само зненацька було встановлено, що TPGS здатний також функціонувати як потужний і ефективний солюбілізатор непадутанта із забезпеченням кращих концентрацій його у водяних розчинах (табл. 6).

Таблиця 6

Розчинність непадутанта у водяних розчинах TPGS при 25 °C

Концентрація солюбілізатора [%]	Концентрація непадутанта [мг/мл]
0,5	1,60
1,0	3,39
2,0	3,59
2,5	3,59

- 10 Отже, TPGS може використовуватися в якості солюбілізатора замість полісорбата 80, що дозволяє одержати композицію у формі розчину із суттєво поліпшеним смаком, навіть без використання ароматизатора (приклад 3).

Композиція, що містить TPGS, показує кращу прийнятність із органолептичної точки зору.

Таблиця 7

- 15 Органолептична оцінка різних композицій непадутанта
Дегустація композицій подвійним сліпим методом проводилася шістьма дослідниками, які оцінювали якість смаку за трьома можливими атрибутами:
* поганий: злегка неприємний смак або гіркий смак або наявність неприємного післясмаку
** індиферентний: відсутність прийнятного смаку
20 *** гарний: приємний смак.

Композиція	Смак	Органолептична оцінка
на основі полісорбата	немає	*
на основі полісорбата	так	**
на основі TPGS	так	***
на основі TPGS	немає	***

- 25
- поганий,
 - ** індиферентний,
 - *** гарний

Стабільність композицій (табл. 8) може додатково підвищуватися за рахунок додавання хелатуючого агента (приклад 4).

Таблиця 8

Витяг непадутанта після витримування розчину при 40 °C/75% RH

Композиція	Солюбілізатор	Хелатуючий агент	Час [місяці]	[%] витягнутого непадутанта
Приклад 3	TPGS	не використовувався	0	100,0
			1	95,7
			2	91,4
Приклад 4	TPGS	динатрію едетат	0	100,0
			1	99,2
			2	96,5

Краща композиція у формі водяного розчину за даним винаходом містить:

- a) від 0,01% до 1% (маса/обсяг)(тобто від 0,1 мг/мл до 10 мг/мл) непадутанта,
- b) від 0,1% до 20% (маса/обсяг)(тобто від 1 мг/мл до 200 мг/мл) TPGS,
- 5 c) необов'язково від 0,001% до 0,1% (маса/обсяг)(тобто від 0,01 мг/мл до 1 мг/мл) хелатуючого агента,
- d) один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

Відповідно до даного винаходу рідка фармацевтична композиція для перорального введення містить активний інгредієнт непадутант у кількості від 0,01% до 1% (маса/обсяг), переважно – від 0,025% до 0,5% (маса/обсяг).

Композиція містить TPGS у якості солюбілізатора й/або стабілізатора в кількості щонайменше 0,1% (маса/обсяг), переважно – від 0,1% до 20% (маса/обсяг), наприклад, від 0,5% до 5% (маса/обсяг).

У композиції масове співвідношення між непадутантом і солюбілізатором TPGS становить у 15 діапазоні від 1:1 до 1:50, переважно – від 1:2 до 1:40, наприклад, у діапазоні від 1:4 до 1:30.

Композиція за даним винаходом може містити хелатуючий агент, обраний із групи етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA), динатрій-[(етилендинітрил)тетраацетат]дигідрату (динатрію едетат) і динатрій-[(етилендинітрил)тетраацетат] гідрокальцію (едетат кальцію-натрію). Хелатуючий агент може бути присутнім у композиції у кількості від 0,001% до 0,1% 20 (маса/обсяг), переважно – від 0,005% до 0,05% або від 0,005% до 0,02% (маса/обсяг).

Можуть бути присутніми і інші фармацевтично прийнятні ексципієнти для застосування в педіатрії, такі як підсолоджувачі (наприклад, цукри, включаючи декстрозу), додаткові солюбілізуючі агенти (такі як полівінілпіролідон, натрій-карбоксиметилцелюлоза) і консерванти (наприклад, сорбінова кислота й аскорбінова кислота).

25 Приклади композицій за винаходом включають композиції, що містять:

a) непадутант 0,40 мг/мл, TPGS 10,00 мг/мл, декстроза 400,00 мг/мл, сорбінова кислота 1,00 мг/мл, натрій-карбоксиметилцелюлоза 20,00 мг/мл, очищена вода q.s. (пат. скільки буде потрібно) 1,0 мл.

b) непадутант 0,40 мг/мл, TPGS 10,00 мг/мл, динатрію едетат 0,100 мг/мл, декстроза 400,00 30 мг/мл, сорбінова кислота 1,00 мг/мл, натрій-карбоксиметилцелюлоза 20,00 мг/мл, очищена вода q.s. 1,0 мл.

c) непадутант 2,00 мг/мл, TPGS 10,00 мг/мл, динатрію едетат 0,100 мг/мл, декстроза 400,00 мг/мл, сорбінова кислота 1,00 мг/мл, натрій-карбоксиметилцелюлоза 20,0 мг/мл, очищена вода q.s. 1,0 мл.

35 Для введення цих композицій пацієнтові їх можна додавати в продукти для харчування грудних дітей, зокрема, у молоко, напої або рідке харчування.

Композиція може вводитися в разовій (однократній) або багаторазовій добовій дозі, залежно від рекомендації лікаря, для лікування шлунково-кишкового захворювання у немовлят і грудних дітей від народження до одного року, переважно – від народження до шести місяців.

40 Даний винахід належить також до способу приготування фармацевтичних композицій, таких як описані вище, який передбачає змішування непадутанта з TPGS і необов'язково з хелатуючим агентом і з одним або більше фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

Деякі приклади водяних розчинів, упакованих відповідно до наведеної рецептури, приводяться нижче.

45 Приклади

Композиції, що містять полісорбат 80 у якості солюбілізатора

Приклад 1 (порівняльний приклад)

Композиція аналогічна композиції, описаній в WO2006045820, і була приготовлена в інертній атмосфері.

50 Готовили сухий премікс, що складається з декстрази, сорбінової кислоти, натрій-карбоксиметилцелюлози й ароматизаторів. Цей премікс розчиняли в очищеній воді (приблизно 60% загальної кількості) за температури 35 °C-40 °C при перемішуванні й гомогенізації в спеціальній машині для змішування.

55 Потім розчин охолоджували до температури 20 °C-25 °C і додавали полісорбат 80, непадутант і решту води (40% загальної кількості) при струшуванні й гомогенізації в атмосфері інертного газу. Композицію вимішували до одержання прозорого й гомогенного розчину.

Інгредієнт	Кількість [мг/мл]
Непадутант	0,40
Полісорбат 80	12,50
Декстро́за	400,00
Сорбінова кислота	1,00
Натрій-карбоксиметилцелюлоза	20,00
Малиновий ароматизатор	0,035
Вершковий ароматизатор	0,015
Очищена вода	q.s. 1,0 мл
Інертний газ	q.s.

Ця композиція відповідає також композиції К у табл. 2, 3 і 4.

Приклад 2 (порівняльний приклад)

5 Композиції, аналогічні композиціям прикладу 1, що додатково містять антиоксидант, готували, як описано в прикладі 1. Присутність антиоксиданту виключає необхідність проведення деаерації з використанням інертного газу.

10 Готували сухий премікс, що складається з декстрази, сорбінової кислоти, натрій-карбоксиметилцелюлози й ароматизаторів. Цей премікс розчиняли в очищеній воді (приблизно 60% загальної кількості) за температури 35 °C-40 °C при перемішуванні й гомогенізації в спеціальній машині для змішування.

Потім розчин охолоджували до температури 20 °C-25 °C і додавали до нього полісорбат 80 (антиоксидант), непадутант і решту води (40% загальної кількості) при перемішуванні й гомогенізації. Композицію вимішували до одержання прозорого й гомогенного розчину.

15 Використовуваний антиоксидант обраний із групи, що включає TPGS (вітамін Е поліетиленгліколь 1000 сукцинат або вітамін Е TPGS NF-класу (тобто відповідного за чистотою вимогам Національного фармакологічного довідника (США)) – 3 мг/мл, L-аскорбінова кислота DL-альфа-токоферол-фосфат калієву сіль – 2,3 мг/мл, вітамін Е у сухому виді (до 15% СС) (альфа-токоферол ацетат, тонко диспергований у матриці модифікованого харчового крохмалю) – 3,9 мг/мл, сухі суміші токоферолів до 30% (вітамін Е, тонко диспергований у матриці модифікованого харчового крохмалю) – 1,8 мг/мл.

Композиції, що містять TPGS у якості солюбілізатора

Приклад 3

25 Даний приклад ілюструє рідку композицію, що включає водяний розчин TPGS у якості солюбілізатора для непадутанта. Ця композиція впаковувалася без деаерації з використанням інертного газу.

30 Готували сухий премікс, що складається з декстрази, сорбінової кислоти й натрій-карбоксиметилцелюлози. Цей премікс розчиняли в очищеній воді (приблизно 60% загальної кількості) за температури 35 °C-40 °C при перемішуванні й гомогенізації в спеціальній машині для змішування в атмосфері інертного газу.

Потім розчин охолоджували до температури 20 °C-25 °C і додавали до нього 20% (маса/обсяг) розчин TPGS, непадутант і решту води (40% загальної кількості) при перемішуванні й гомогенізації. Композицію вимішували до одержання прозорого й гомогенного розчину.

Інгредієнт	Кількість [мг/мл]
Непадутант	0,40
TPGS	10,00
Декстро́за	400,00
Сорбінова кислота	1,00
Натрій-карбоксиметилцелюлоза	20,00
Очищена вода	q.s. 1,0 мл

Приклад 4

Даний приклад ілюструє рідку композицію, що включає водяний розчин TPGS у якості солюбілізатора для непадутанта. Ця композиція впаковувалася без деаерації з використанням інертного газу й додатково містила динатрію едетат у якості хелатуючого агента.

Готували сухий премікс, що складається з декстрази, сорбінової кислоти й натрій-карбоксиметилцелюлози. Цей премікс розчиняли в очищеній воді (приблизно 60% загальної кількості) за температури 35 °C-40 °C при перемішуванні й гомогенізації в спеціальній машині для змішування.

- 5 Потім розчин охолоджували до температури 20 °C-25 °C і додавали до нього 20% (маса/обсяг) розчин TPGS, динатрію едетат, непадутант і решту води (40% загальної кількості) при перемішуванні й гомогенізації в атмосфері інертного газу.

Композицію вимішували до одержання прозорого й гомогенного розчину.

Інгредієнт	Кількість [мг/мл]
Непадутант	0,40
TPGS	10,00
Динатрію едетат	0,10
Декстроза	400,00
Сорбінова кислота	1,00
Натрій-карбоксиметилцелюлоза	20,00
Очищена вода	q.s. 1,0 мл

10

Приклад 5

Таким самим способом, що й у прикладі 4, може бути приготовлена наступна композиція.

Інгредієнт	Кількість [мг/мл]
Непадутант	2,00
TPGS	10,00
Динатрію едетат	0,10
Декстроза	400,00
Сорбінова кислота	1,00
Натрій-карбоксиметилцелюлоза	20,00
Очищена вода	q.s. 1,0 мл

15

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Рідка водна фармацевтична композиція для перорального введення, що містить непадутант як активний інгредієнт та добавку, хелатуючий агент, у якій вибраною добавкою є TPGS.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, у якій непадутант є присутнім у кількості від 0,01 до 1 % маси до загального об'єму композиції.
3. Водна фармацевтична композиція за п. 2, у якій непадутант є присутнім у кількості від 0,025 до 0,5 % маси до загального об'єму композиції.
4. Водна фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пп. 1-3, у якій TPGS є присутнім у кількості щонайменше 0,1 % маси до загального об'єму композиції.
5. Водна фармацевтична композиція за п. 4, у якій TPGS є присутнім у кількості від 0,1 до 20 % маси до загального об'єму композиції.
6. Водна фармацевтична композиція за п. 5, у якій TPGS є присутнім у кількості від 0,5 до 5 % маси до загального об'єму композиції.
7. Водна фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пп. 1-6, у якій співвідношення між непадутантом і TPGS становить від 1:1 до 1:50.
8. Водна фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пп. 1-7, у якій співвідношення між непадутантом і TPGS становить від 1:2 до 1:40.
9. Водна фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пп. 1-8, у якій співвідношення між непадутантом і TPGS становить від 1:4 до 1:30.
10. Водна фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пп. 1-9, що містить хелатуючий агент, вибраний із групи ЕДТА, динатрію едетату й едетату кальцію-натрію.
11. Водна фармацевтична композиція за п. 10, у якій хелатуючий агент присутній у кількості від 0,001 до 0,1 % маси до загального об'єму композиції.
12. Водна фармацевтична композиція за п. 11, у якій хелатуючий агент присутній у кількості від 0,005 до 0,05 % маси до загального об'єму композиції.

13. Водна фармацевтична композиція за п. 11, у якій хелатуючий агент присутній у кількості від 0,005 до 0,02 % маси до загального об'єму композиції.
14. Водна фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пп. 1-13, що додатково містить фармацевтично прийнятні експієнти, а саме підсолоджувачі, консерванти або солубілізатори.
- 5 15. Рідка водна фармацевтична композиція для перорального введення за будь-яким з попередніх пп. 1-14, що містить:
 - а) від 0,01 до 1 % маси непадутанту до загального об'єму композиції;
 - б) від 0,1 до 20 % маси TPGS до загального об'єму композиції;
 - с) від 0,00 до 0,1 % маси хелатуючого агента до загального об'єму композиції;
- 10 д) один або більше фармацевтично прийнятних експієнтів.
16. Водна фармацевтична композиція для перорального введення за п. 14, вибрана із групи композицій, що містять:
 - а) непадутант - 0,4 мг/мл, TPGS - 10,0 мг/мл, декстрозу - 400,0 мг/мл, сорбінову кислоту - 1,0 мг/мл, натрійкарбоксиметилцелюлозу - 20,0 мг/мл, очищену воду - 1,0 мл;
 - 15 б) непадутант - 0,4 мг/мл, TPGS - 10,0 мг/мл, динатрію едетат - 0,10 мг/мл, декстрозу - 400,0 мг/мл, сорбінову кислоту - 1,0 мг/мл, натрійкарбоксиметилцелюлозу - 20,0 мг/мл, очищену воду - 1,0 мл;
 - с) непадутант - 2,0 мг/мл, TPGS - 10,0 мг/мл, динатрію едетат - 0,1 мг/мл, декстрозу - 400,0 мг/мл, сорбінову кислоту - 1,0 мг/мл, натрійкарбоксиметилцелюлозу - 20,0 мг/мл, очищену воду - 1,0 мл.
- 20 17. Водна фармацевтична композиція для перорального введення за будь-яким з попередніх пп. 1-16 для застосування в педіатрії при лікуванні немовлят і грудних дітей (молодих тварин).
18. Водна фармацевтична композиція для перорального введення за п. 17 для застосування в педіатрії для лікування шлунково-кишкових захворювань.
- 25 19. Спосіб приготування композицій за будь-яким з попередніх пп. 1-18, що включає стадію, на якій непадутант змішують з TPGS і з хелатуючим агентом.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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