(19) UA (11) 75 138 (13) C2

(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20031110602, 29.04.2002

(24) Дата начала действия патента: 15.03.2006

(30) Приоритет: 25.05.2001 US 60/293,832
25.10.2001 US 60/343,733

(46) Дата публикации: 15.03.2006A61K 9/08 20060101CFI20051021BHUA A61K 31/197 20060101ALI20051021BHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/IB02/01500, 20020429

(72) Изобретатель:
Кулкарни Неема Махеш, US,
Шнайдер Михаэль, AT,
Силберинг Стивен Бернард, US,
Меер-Воннай Ханс Рихард, DE,
Сании-Яхиай Нахид, IR

(73) Патентовладелец:
УОРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНИ ЛЛСИ, US

(54) ЖИДКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ МОЗГА И ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ВАРИАНТЫ) И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к фармацевтике, в частности к жидкой фармацевтической композиции аналога GABA, включающей один или несколько многоатомных спиртов с количеством атомов углерода от 2 до 6. При этом один или несколько многоатомных спиртов составляют от 25% до 75% масс./об. композиции, которая имеет pH от 5,5 до 7,0. Описан также способ получения композиции, которая включает в себя первый компонент, который состоит из порошковой смеси, содержащей аналог GABA и твердый многоатомный спирт, и второй компонент, содержащий жидкую основу. Описан способ применения этой фармацевтической композиции для лечения психических заболеваний и поражений мозга, включая эпилепсию, приступы обмороков, гипокинезию и черепные травмы, а также нейродегенеративные расстройства, маниакальные состояния и биполярных расстройства, тревожные состояния. Композиция может применяться также для лечения воспалений, почечных колик, бессонницы, желудочно-кишечных заболеваний, болевых синдромов, включая нейропатическую боль, мышечную боль, боль в костях и мигрень.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 3, 15.03.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 75138 C2

UA 75138 C2

(19) UA (11) 75 138 (13) C2

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: 20031110602, 29.04.2002

(24) Effective date for property rights: 15.03.2006

(30) Priority: 25.05.2001 US 60/293,832
25.10.2001 US 60/343,733

(46) Publication date: 15.03.2006A61K 9/08 20060101CFI20051021BHUA A61K 31/197 20060101ALI20051021BHUA

(86) PCT application:
PCT/IB02/01500, 20020429

(72) Inventor:
KULKARNI NEEMA MAHESH, US,
SCHNEIDER MICHAEL, AT,
SILBERING STEVEN BERNARD, US,
MEYER-WONNAY HANS RICHARD, DE,
SANII-YAHYAI NAHID, IR

(73) Proprietor:
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, US

(54) LIQUID PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING PSYCHIATRIC DISORDERS AND BRAIN INJURIES (VARIANTS) AND METHOD FOR ITS MANUFACTURE (VARIANTS)

(57) Abstract:

The group of inventions relates to the pharmacy, in particular to the liquid pharmaceutical composition comprising GABA analogue and several polyols with 2-6 carbon atoms. The polyols make up 25-75% (m/v) of composition. pH of the composition is within 5.5-7.0 range. The formulation and the method for manufacturing such a composition are provided. The composition comprises the first component containing GABA analogue in a powder and the solid polyol and the second component providing for a liquid base. The composition may be used for treating the psychiatric disorders and brain injuries including epilepsy, hypokinesia, syncopes, neurodegenerative disorders, manias, and bipolar disorders. The composition may be used also for treating the inflammation, the renal colic, the insomnia, the gastrointestinal disorders, the pain including neuropathy pain, muscular pain and bone pain.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 3, 15.03.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 75138 C2

UA 75138 C2

(19) UA (11) 75 138 (13) C2

(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20031110602, 29.04.2002

(24) Дата набуття чинності: 15.03.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 25.05.2001 US 60/293,832
25.10.2001 US 60/343,733

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.03.2006A61K 9/08 20060101CFI20051021BHUA A61K 31/197 20060101ALI20051021BHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору PCT:
PCT/IB02/01500, 20020429

(72) Винахідник(и):
Кулкарні Неема Махеш, US,
Шнайдер Міхаель , AT,
Сілберінг Стівен Бернард, US,
Меєр-Воннай Ханс Ріхард, DE,
Санії-Яхіай Нахід , IR

(73) Власник(и):
УОРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНІ ЛЛСІ, US

(54) РІДКА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ МОЗКУ (ВАРІАНТИ) ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ)

(57) Реферат:

Група винаходів стосується фармацевтики, зокрема рідкої фармацевтичної композиції аналога GABA, що включає один або декілька багатоатомних спиртів, що мають від 2 до 6 атомів вуглецю, де один або декілька багатоатомних спиртів складають від приблизно 25% до приблизно 75% ваг./об. композиції, яка має pH від приблизно 5,5 до приблизно 7,0, та способу її одержання, а також фармацевтичної композиції, що включає перший компонент, який складається з порошкової суміші, яка містить аналог GABA і твердий багатоатомний спирт, і другий компонент, що містить рідку основу, та способу одержання цієї комбінації для лікування мозкових хвороб, включаючи епілепсію, напади непритомності, гіпокінезію і черепні травми, нейродегенеративних розладів, ослаблення, манії і біполярних розладів, тривоги, паніки, запалення, ниркових колік, безсоння, шлунково-кишкових ушкоджень, нетримання, болю, включаючи нейропатичний біль, м'язовий біль, кістковий біль і мігрень, з використанням терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції.

UA 75138 C2

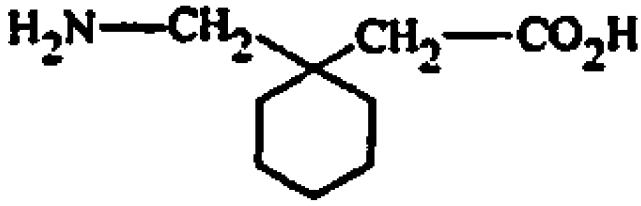
UA 75138 C2

Опис винаходу

Цей винахід стосується рідких фармацевтичних композицій, що включають аналог гама-аміномасляної кислоти (ГАМК), і процесів їх виготовлення, а також методів використання таких композицій для лікування суб'єктів, у тому числі людей, які страждають від деяких захворювань мозку, включаючи епілепсію, напади непритомності, гіпокінезію і черепні травми, нейродегенеративні розлади, депресію, манію і біполярні розлади, тривогу, паніку, запалення, ниркову коліку, безсоння, шлунково-кишкове пошкодження, нетримання, біль, включаючи нейропатичний біль, м'язовий біль, кістковий біль і мігрень.

ГАМК (GABA) - інгібувальна амінокислота знайдена у центральній нервовій системі (ЦНС) ссавців. Повідомлялось, що дисфункція GABA нейротрансмісії в ЦНС може сприяти або навіть викликати психіатричні і неврологічні хвороби типу епілепсії, шизофренії, хвороби Паркінсона, хореї Хантингтона і дискінезії [Saletu B., et al., Міжнародний Журнал з Клінічної Фармакології, Терапії, і Токсиколтії, 1986; 24: 362-373].

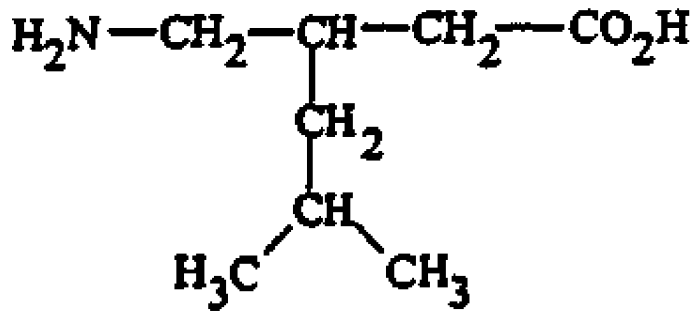
Габапентин (1-(амінометил)-циклогексаноцтова кислота):



був розроблений як GABA аналог, що є проникним через гематоенцефалічний бар'єр. Габапентин має протисудомну і антиспастичну дію з надзвичайно низькою токсичністю у людей. Габапентин тепер представлений на ринку під торговельною маркою Neurontin® як додатковий терапевтичний засіб при лікуванні парціальних нападів у пацієнтів з епілепсією.

[Патенти США 4,024,175 і 4,087,544] розкривають використання габапентину для лікування деяких форм епілепсії, нападів непритомності, гіпокінезії, і черепних травм. Додатково, габапентин викликає покращання мозкових функцій і, таким чином, є придатним при лікуванні геріатричних пацієнтів. [Патент США 5,084,479] розкриває використання габапентину при нейродегенеративних розладах. [Патент США 5,025,035] описує використання габапентину при лікуванні депресії; [патент США 5,510,381] розкриває використання габапентину при лікуванні манії і біполярних розладів. [Патент США 5,792,796] описує використання габапентину при лікуванні тривоги і панік. [Патент США 6,127,418] розкриває використання габапентину при лікуванні шлунково-кишкових ушкоджень; [патенти США 4,894,476 і 4,960,931] розкривають нову кристалічну форму моногідрату габапентину; і [патенти США 5,133,451; 5,319,135; 5,362,883; 5,693,845; 5,091, 567; і 5,068,413] розкривають процеси одержання габапентину, а також проміжних сполук, використовуваних у цих процесах. Усі вищезгадані патенти США включені тут як посилання.

Прегабалін ((S)-4-аміно-3-(2-метилпропіл) бутанова кислота)



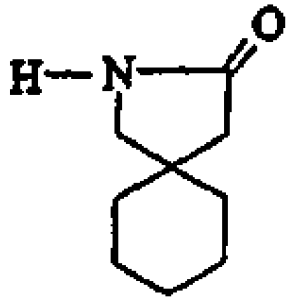
є іншим GABA аналогом, розкритим [у патенті США 5, 563, 175] для лікування нападів, у тому числі епілепсії, що включений тут як посилання.

[Патент США 6,117,906] розкриває використання прегабаліну при лікуванні тривоги; [патент США 6,001,876] описує використання прегабаліну при лікуванні болю; [патент США 6,127,418] розкриває використання прегабаліну при лікуванні шлунково-кишкових ушкоджень; [в патентах США 5, 599, 973; 5, 608, 090; 5, 684, 189; 5, 710, 304; 5, 616, 793; S, 629, 447; 5, 637, 767; 5, 840, 956; 6, 046, 353; і 6, 028, 214] описані способи одержання прегабаліну, а також проміжних сполук, використовуваних в цих процесах. Усі вищезгадані патенти США включені тут як посилання.

[Патент США 4,024,175] розкриває введення габапентину ентерально або парентерально в межах широких діапазонів дозування в рідкій і твердій формі. Згодом, [в патенті США 6, 054, 482], що включений тут як посилання, було розкрито, що габапентин конвертується до лактаму, тобто, 2-азаспіро[4.5]декан-3-ону:

UA 75138 C2

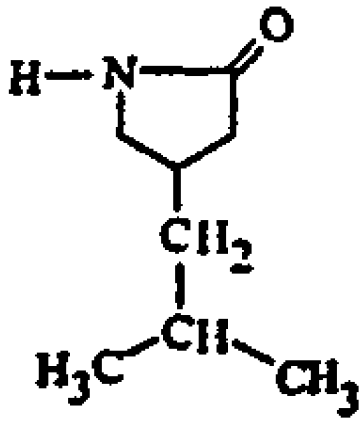
UA 75138 C2



Крім того, утворення лактаму несподівано відбувається у твердій фазі і при зберіганні в сухому стані. Оскільки лактам габапентину виявив деяку токсичність, рівні цієї сполуки повинні бути зменшені до мінімуму у плані безпеки. У подальших дослідженнях, було" підтверджено, що рідкі композиції габапентину піддаються циклізації з утворенням лактаму набагато більше, ніж у твердому стані. Додатково, було виявлено, що габапентин має дуже гіркий смак. Нарешті, мається потреба в призначенні високих доз габапентину при лікуванні деяких хвороб. У деяких випадках пацієнтам даються дози до 1500 міліграмів на добу.

Через вищевикладені проблеми, фармацевтичні композиції габапентину були обмежені твердими формами дозування, такими як капсули і таблетки.

Прегабапін, подібний габапентину, також схильний циклізуватися до лактаму, тобто, 4-ізобутил-піролідин-2-ону:



Таким чином, мається потреба в рідкій фармацевтичній композиції GABA аналогів. Зокрема, рідкі склади габапентину і прегабаліну були б бажані для лікування малих дітей і літніх пацієнтів, тому що ці групи пацієнтів вимагають доз габапентину або прегабаліну, що легко ковтаються і які можуть індивідуально дозуватися.

Об'єктом даного винаходу є рідка фармацевтична композиція, котра є прийнятною для високих концентрацій GABA аналога, стабільна, має низькі рівні лактаму, і має приємний смак.

Ми несподівано і випадково виявили, що GABA аналог може бути уведений у стабільну рідку фармацевтичну композицію, що має низькі рівні лактаму GABA аналога, з pH приблизно 5.5 до приблизно 7.0, яка містить принаймні один багатоатомний спирт. Додатково, представлена композиція має приємний смак.

Відповідно, першим аспектом представленого винаходу є рідка фармацевтична композиція GABA аналога, до складу якої входить принаймні один багатоатомний спирт, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, яка має pH приблизно 5.5 до приблизно 7.0.

Другим аспектом представленого винаходу є спосіб виготовлення рідкої фармацевтичної композиції GABA аналогу, який включає:

Стадію (1) додавання багатоатомного спирту, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, до води;

Стадію (2) додавання GABA аналогу до розчину зі стадії 1; і

Стадію (3) необов'язкового регулювання pH композиції від приблизно 5.5 до приблизно 7.0, з одержанням рідкої фармацевтичної композиції.

Третім аспектом даного винаходу є двокомпонентна рідка фармацевтична композиція GABA аналогу, яка включає:

(a) перший компонент, що містить порошкову суміш GABA аналога і твердого багатоатомного спирту;

(b) другий компонент, що містить рідку основу, де порошковий компонент (a) додають до рідкої основи (b) з утворенням рідкої фармацевтичної композиції.

Четвертим аспектом даного винаходу є спосіб одержання двокомпонентної рідкої фармацевтичної композиції GABA аналогу, що включає:

Стадію (1) змішування GABA аналогу із твердим багатоатомним спиртом до утворення порошкової суміші;

Стадію (2) змішування багатоатомного спирту із смаковим агентом та ароматизатором у воді до утворення рідкої основи; і

UA 75138 C2

UA 75138 C2

Стадію (3) додавання порошкової суміші до рідкої основи з утворенням рідкої фармацевтичної композиції.

П'ятим аспектом даного винаходу є рідка фармацевтична композиція GABA аналога, що має менше, ніж 0.5мас.% його відповідного лактаму.

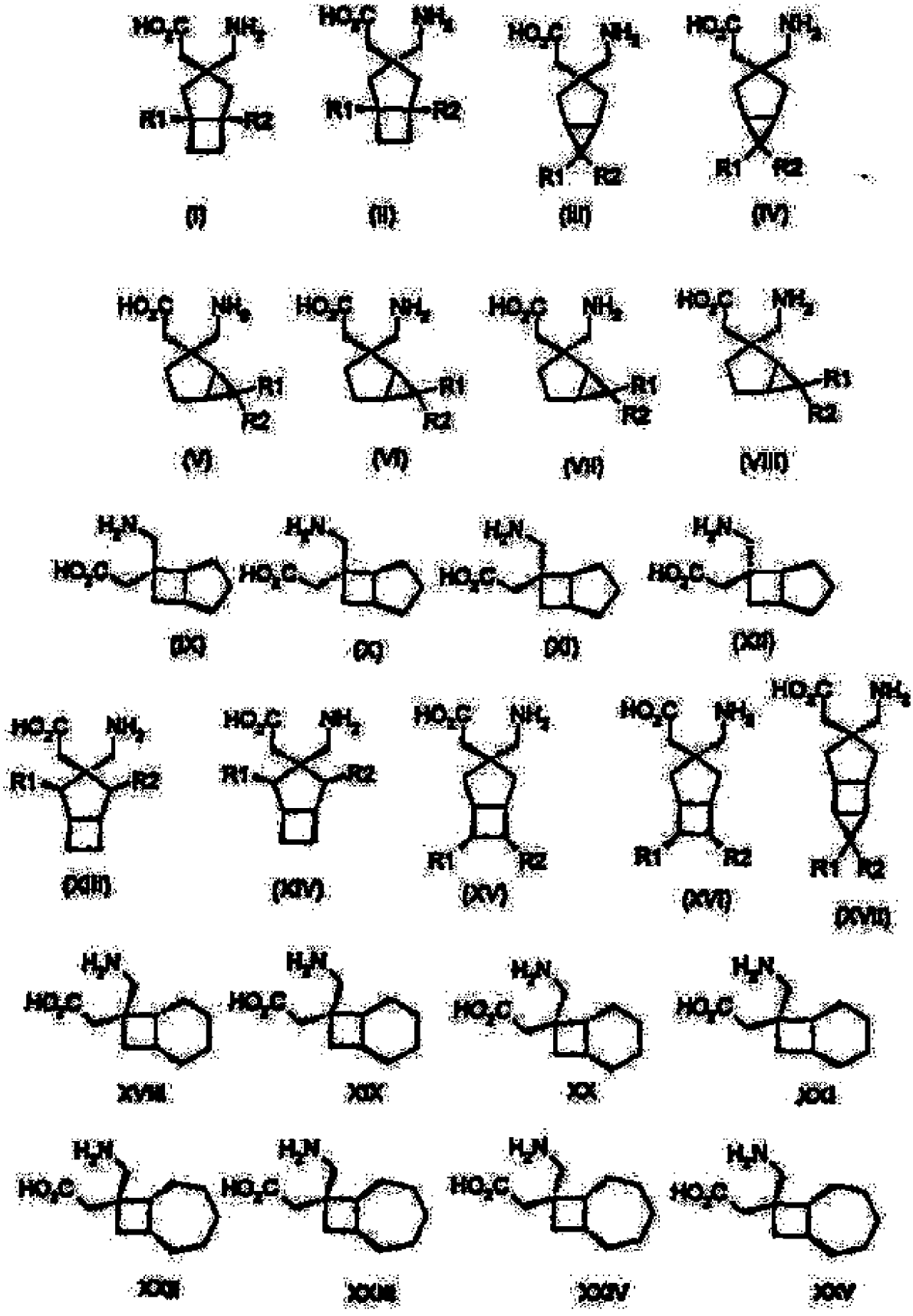
Шостим аспект даного винаходу є спосіб використання рідкої фармацевтичної композиції GABA аналога для лікування суб'єктів, у тому числі людей, які страждають від мозкових хвороб, включаючи епілепсію, напади непритомності, гіпокінезію і черепні травми, нейродегенеративні розлади, депресію, манію і біполярні розлади, тривогу, паніку, запалення, ниркова коліку, безсоння, шлунково-кишкове ушкодження, нетримання, біль, щ включаючи нейропатичний біль, м'язовий біль, кістковий біль, і мігрень.

Термін "багатоатомний спирт" стосується алкільного або аліфатичного спирту, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю і від 2 до 6 гідроксильних груп, таких як, наприклад, гліцерин, ксиліт, сорбіт, маніт і т.п..

Термін "GABA аналог" стосується сполуки, похідної від або заснованої на структурі гама-аміномасляної кислоти, такої як, наприклад, Габапентин, Прегабалін і т.п.. Інші GABA аналоги, що можуть використовуватися у рідких фармацевтичних композиціях цього винаходу, згадуються [у заявці Великобританії на попередній патент 0125807.8, яка була подана 26 жовтня 2001 року, заявці Великобританії на попередній патент 0109635.3, яка була подана 19 квітня 2001 року, і відповідній заявці PCT з заявленим пріоритетом від двох вищезгаданих заявок на попередній патент і яка була подана в квітні 2002]. Попередні заявки включені тут як посилання. Приклади GABA аналогів, що згадані в попередніх посиланнях наводяться нижче.

UA 75138 C2

UA 75138 C2



де R та R - кожен незалежно вибрані з H, лінійного або розгалуженого алкілу з 1-6 атомами вуглецю, циклоалкілу з 3-6 атомами вуглецю, фенілу та бензилу, за умови, що, крім випадку трициклооктанової сполуки формули (XVII), R^1 та R^2 одночасно не означають водень. Придатними сполуками (включаючи їх солі, сольвати та проліки) є:

((1R,5S)-3-Амінометил-1,5-диметилбіцикло[3.2.0]гепт-3-іл)оцтова кислота;

((1S,5R)-3-Амінометил-1,5-диметилбіцикло[3.2.0]гепт-3-іл)оцтова кислота;

UA 75138 C2

((1R,5S)-3-Амінометил-6,6-диметилбіцикло[3.1.0]гекс-3-іл)оцтова кислота;
((1S,5R)-3-Амінометил-6,6-диметилбіцикло[3.1.0]гекс-3-іл)оцтова кислота;
((1S,2S,5R)-2-Амінометил-6,6-диметилбіцикло[3.1.0]гекс-2-іл)оцтова кислота;
((1R,2S,5S)-2-Амінометил-6,6-диметилбіцикло[3.1.0]гекс-2-іл)оцтова кислота;
((1S,2R,5R)-2-Амінометил-6,6-диметилбіцикло[3.1.0]гекс-2-іл)оцтова кислота;
((1R,2R,5S)-2-Амінометил-6,6-диметилбіцикло[3.1.0]гекс-2-іл))оцтова кислота
((1R,5R,6S)-6-Амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-6-іл)оцтова кислота;
((1S,5S,6S)-6-Амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-6-іл)оцтова кислота;
((1R,5R,6R)-6-Амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-6-іл)оцтова кислота;
((1S,5S,6R)-6-Амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-6-іл)оцтова кислота;
цис-((1S,2R,4S,5R)-3-Амінометил-2,4-диметилбіцикло[3.2.0]гепт-3-іл)оцтова кислота;
транс-((1S,2R,4S,5R)-3-Амінометил-2,4-диметилбіцикло[3.2.0]гепт-3-іл)оцтова кислота;
((1S,5R,6S,7R)-3-Амінометил-6,7-диметилбіцикло[3.2.0]гепт-3-іл)оцтова кислота;
((1S,5R,6R,7S)-3-Амінометил-6,7-диметилбіцикло[3.2.0]гепт-3-іл)оцтова кислота;
((1R,2S,5S)-7-Амінометил-3,3-диметилтрицикло[3.3.0.0]окт-7-іл)оцтова кислота;
((1R,6R,7S)-7-Амінометилбіцикло[4.2.0]окт-7-іл)оцтова кислота;
((1S,6S,7S)-7-Амінометилбіцикло[4.2.0]окт-7-іл)оцтова кислота;
((1R,6R,7R)-7-Амінометилбіцикло[4.2.0]окт-7-іл)оцтова кислота;
((1S,6S,7R)-7-Амінометилбіцикло[4.2.0]окт-7-іл)оцтова кислота;
((1R,7R,8S)-8-Амінометилбіцикло[5.2.0]нон-8-іл)оцтова кислота;
((1S,7S,8S)-8-Амінометилбіцикло[5.2.0]нон-8-іл)оцтова кислота;
((1R,7R,8R)-8-Амінометилбіцикло[5.2.0]нон-8-іл)оцтова кислота;
((1S,7S,8R)-8-Амінометилбіцикло[5.2.0]нон-8-іл)оцтова кислота.
[(1R,5R,6S)-6-(Амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-іл]оцтова кислота;
[(1S,5S,6R)-6-(Амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-іл]оцтова кислота;
(1RS,5RS,6RS)-6-(Амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-іл]оцтова кислота; і
[(1RS,6RS,7SR)-7-(Амінометил)біцикло[4.2.0]окт-7-іл]оцтова кислота.

Рідкі фармацевтичні композиції даного винаходу містять GABA аналог, такий як, наприклад, Габапентин, Прегабалін і т.п..

Габапентин може бути легко одержаний, як це [описано в патентах США 5,132,451; 5,319,135; 5,362,883; 5,693,845; 5,091,567 та 5,068, 413].

Прегабалін може бути легко одержаний, як це [описано в патентах США 5,563,175; 5,599,973; 5,608,090; 5,684,189; 5,710,304; 5,616,793; 5,629,447; 5,637,767; 5,840,9856; 6,046,353 та 6,028,214].

При одержанні рідких фармацевтичних композицій сполук даного винаходу, фармацевтично прийнятними носіями є тверді речовини та рідини.

Рідкі препаративні форми включають розчини, суспензії та емульсії, наприклад, водні або деякі гліколеві розчини. Для перентеральних ін'єкцій рідкі препаративні форми можуть бути одержані у вигляді розчинів у водних розчинах поліетиленгліколю.

Водні розчини, що придатні для орального використання, можуть бути одержані шляхом розчинення активного компоненту у воді і додавання придатних барвників, смакових агентів та стабілізаторів, а також, при необхідності, загущувачів.

Водні суспензії, що придатні для орального використання, можуть бути одержані диспергуванням тонко подрібненого активного компоненту у воді з в'язким матеріалом, таким як, природні або синтетичні смоли, камеді, метилцелюлоза, натрію й карбоксиметилцелюлоза, та іншими добре відомими суспендувальними агентами.

Також в об'єм винаходу включені тверді препаративні форми, що призначені для перетворення, безпосередньо перед використанням, у рідкі препаративні форми для перорального прийому. Такі рідкі форми включають розчини, суспензії та емульсії. Ці препаративні форми на додаток до активного компоненту можуть містити барвники, смакові агенти, стабілізатори, буфери, штучні та природні підсоложувачі, диспергатори, загущувані, солюбілізувальні агенти і т.п.

Для рідких фармацевтичних композицій даного винаходу було виявлено, що, якщо до рецептури доданий буфер до pH від приблизно 5.5 до приблизно 7.0, можна істотно уникнути небажаного утворення лактаму. Однак, це обмежує використання певних ад'ювантів або носіїв, що можуть використовуватися, таких як, наприклад, кислоти, що корегують смак, або консерванти. Консерванти, особливо придатні для пероральних композицій, зазвичай проявляють свою оптимальну антимікробну активність у кислому діапазоні. Крім того, розчинність звичайних консервантів, таких як, параамінобензойна кислота, сорбінова кислота або бензойна кислота зменшується при низьких температурах зберігання, необхідних для рідких композицій даного винаходу. Таким чином, слід очікувати осадження або недостатньої антимікробної активності через низьку концентрацію консерванту при цих низьких температурах. Солі звичайних консервантів мають кращу розчинність, але, як правило, їх антимікробна активність занадто слабка.

При розробці рідких фармацевтичних композицій даного винаходу було показано, що теоретично у водному розчині більшість спиртів проявляє консервантну та стабілізувальну дію. Однак, деякі спирти мали небажані властивості і не були придатними в дійсних фармацевтичних композиціях. Наприклад, етиловий спирт не бажаний для педіатричних рецептур, пропіленгліколь та бензиловий спирт мають неприємний смак, а хлорбутанол не досить стійкий при pH від приблизно 5.5 до приблизно 7.0.

UA 75138 C2
UA 75138 C2

На наш подив і неочікувано було виявлено, що багатоатомні спирти, які містять від 2 до 6 атомів вуглецю, переважно від 3 до 6 атомів вуглецю, такі як, наприклад, гліцерин, ксиліт, сорбіт, маніт і т.п., можуть використовуватися як ад'юванти для оральних рідких композицій габапентину та прегабаліну. Переважно в рідких композиціях першого аспекту даного винаходу використовуються гліцерин та/або ксиліт. Ці ад'юванти можуть використовуватися у високих концентраціях в бажаному діапазоні pH від приблизно 5.5 до приблизно 7.0. Переважно, в діапазоні pH від приблизно 6.0 до приблизно 7.0. Вони діють не тільки як консерванти і мають ефект стабілізації на активні компоненти, але вони також істотно маскують гіркий смак активних компонентів завдяки їх солодкому смаку і, крім того, вони не викликають карієсу. Таким чином, використання одного або декількох багатоатомних спиртів дозволяє одержати сиропи GABA аналога з прийнятним смаком, особливо габапентину або прегабаліну, які при охолодженні до температур замерзання від приблизно 2 °C до приблизно 10°C, мають стабільність при зберіганні принаймні 2 роки. Багатоатомні спирти можуть використовуватися в діапазоні концентрацій від приблизно 25% до приблизно 75% (вага/об'єм, ваг./об.), переважно від приблизно 30% до приблизно 75% (ваг./об.) і найбільш переважно від приблизно 40% до приблизно 75% (ваг./об.). Загалом, немає необхідності додавати до рідких композицій даного винаходу додаткові консерванти. Однак, додавання іншого консерванту може мати переваги (наприклад, у випадку стерильно-заповнених сиропів, коли контейнер використовується для багаторазових доз, щоб запобігти інфікуванню контейнера). У випадку стерильно-заповненого сиропу повинно приділяти увагу вибору додаткового консерванту, що може використовуватися в бажаному діапазоні pH (від приблизно 5.5 до приблизно 7.0), який не повинен взаємодіяти з активними компонентами та не прискорювати утворення лактаму. Ми виявили, що як додатковий консервант може використовуватися хлорид бензетонію.

Крім того, до рідких композицій даного винаходу можуть додаватися речовини, що покращують смак, для того, щоб посилити маскувальну дію багатоатомних спиртів. Однак, можуть використовуватися лише ад'юванти, що не містять реакційноздатної альдегідної або кето-функціональні групи, тому що ці функціональні групи реагують з активними компонентами. Крім того, речовини, що покращують смак, не повинні змінювати бажаний діапазон pH від приблизно 5.5 до приблизно 7.0. Наприклад, було доведено, що фруктові композиції, такі як, наприклад, насіння анісу, суниця та м'ята або насіння анісу, чорниця та м'ята, і т.п., є особливо ефективними.

Щоб забезпечити стабільність активних компонентів і смаку рідкої композиції потрібна температура зберігання від приблизно 2 °C до приблизно 10°C, переважно від приблизно 2°C до приблизно 8°C і більш переважно від приблизно 4°C до приблизно 7°C.

Крім того, рідка фармацевтична композиція GABA аналога містить менше ніж 0.5% (вага/вага, ваг./ваг.) лактаму GABA аналогу, переважно 0.4% (ваг./ваг.) лактаму після зберігання при температурі від приблизно 2°C до приблизно 10°C, переважно від приблизно 2°C до приблизно 8°C протягом від 18 місяців до 2 років, переважно 18 місяців.

Сиропоподібні фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути заповнені в контейнери для одиничних або багаторазових доз. Наприклад, контейнери для одиничної дози можуть бути у вигляді подвійного пакетику з плакованої алюмінієвої фольги, що містить дві половини доз. Прикладами контейнерів для багаторазових доз є скляні або пластмасові пляшечки з недоступними для дітей пробками. Контейнер для багаторазових доз є варіабельним за об'ємом дозованої форми і може забезпечуватися відповідним дозувальним допоміжним пристроєм, таким як, мензурка, піпетка і т.п..

Іншим аспектом даного винаходу є двокомпонентна рідка фармацевтична композиція GABA аналога, такого як, наприклад, габапентин, прегабалін і т.п.. Композиція містить перший компонент, що включає порошкову суміш GABA аналога і твердого багатоатомного спирту, такого як, наприклад, сорбіт, ксиліт, маніт і т.п., переважно сорбіт, і другий компонент, що включає основу у вигляді рідкого сиропу, яка містить багатоатомний спирт, такий як, наприклад, гліцерин і т.п., і один або декілька смакових агентів, таких як, наприклад, штучний смаковий агент на основі ментолу, штучний смаковий агент на основі анісового насіння, штучний смаковий агент на основі чорниці, та цукор і воду. Рідку фармацевтичну композицію одержують розчиненням порошкової суміші у сиропному носії безпосередньо перед прийомом пацієнтом. Одержану рідку композицію потрібно зберігати при температурі від приблизно 2°C до приблизно 10°C, переважно від приблизно 2°C до приблизно 8°C і більш переважно від приблизно 4°C до приблизно 7°C. Однак, рідка композиція може зберігатися при кімнатній температурі протягом приблизно 2 місяців без перевищення небажаних рівнів лактаму як описано раніше.

Дозування габапентину та прегабаліну добре відомі, і практикуючий лікар легко визначить кількість доз, необхідну для суб'єкта, в залежності від його ваги і історії хвороби.

Загалом дозування габапентину та прегабаліну розкриті у вищезгаданих [патентах США]. Зокрема, дозування габапентину описані [в патентах США №№4,024,175; 4,087,544; і 6,054,482] і прегабаліну – [у патенті США №5,563,175].

Наступні необмежувальні приклади ілюструють переважні способи одержання та використання рідких фармацевтичних композицій даного винаходу.

Загальний спосіб одержання рідкої композиції габапентину

Воду та гліцерин нагрівають до температури від 40°C до 50°C і додають ксиліт. Розчинення ксиліту є ендотермічною реакцією, і розчин охолоджується. Після розчинення ксиліту розчин охолоджують до 30 °C - 40°C і при перемішуванні додають габапентин. Після повного розчинення габалентину додають смаковий агент при перемішуванні та температурі від 25°C.до 30°C. Гомогенний розчин доводять до pH від 5.5 до 7.0 за допомогою кислоти, такої як, 0.1N соляна кислота (HCl), або основи, такої як, 0.1N гідроксид натрію (NaOH), і фільтрують.

UA 75138 C2
UA 75138 C2

З використанням вищезгаданої загальної процедури можна одержати рідкі композиції прегабаліну.

Таблиця 1 містить приклади рідких композицій габапентину.

Таблиця 1

Рідка композиція габапентину				
	Приклад 1[a]	Приклад 2	Приклад 3	Приклад 4
Габапентин	2.000	5.000	5.000	5.000
Ксиліт	20.000	30.000	30.000	29.940
Смакова добавка полуниця/аніс	1.000	-	-	1.000
Смакова добавка чорниці/аніс	-	1.000	1.000	-
Гліцерин 95%	50.000	40.000	30.000	43.790
Соляна кислота, 0.1N	-	7.720	-	-
Гідроксид натрію, 0.1N	-	-	0.770	-
Очищена вода	27.000	16280	33.230	20.27
Величини pH	62	5J	7.0	6.5

[a] Кількості подано в грамах на 100мл.

Загальний спосіб одержання двокомпонентної рідкої композиції габапентину

Стадія [A] Порошкова суміш

Габапентин або моногідрат габапентину [патент США №4,894,476] змішують із сорбітом.

Стадія [B] Сиропна основа

Розчин сорбіту, гліцерин, гранульований цукор, ментолову смакову добавку, штучний смаковий агент на основі анісового насіння, штучний смаковий агент на основі чорниці розчиняють у дистильованій воді.

Стадія [C] Кінцевий сироп

Сироп одержують розчиненням порошкової суміші із стадії [A] у сиропній основі із Стадії [B]. Порошкову суміш зберігають в алюмінієвих мішечках, а сиропну основу зберігають в скляній пляшці при кімнатній температурі. Після одержання сиропу екстемпорально, його зберігають при охолодженні.

З використанням вищезгаданої загальної процедури можна одержати двокомпонентні рідкі композиції прегабаліну.

Таблиця 2 містить приклади рідких композицій габапентину.

Таблиця 2

Двокомпонентна рідка композиція габапентину	
Порошкова суміш	
Моногідрат габапентину	9.90г
(Еквівалентний 9 г габапентину)	
Сорбіт	22.50г
Сиропна основа	
Розчин сорбіту	225.00г
Гліцерин, USP	180.00г
Цукор, гранули	45.00г
Штучний смаковий агент на основі ментолу	56.25мг
Штучний смаковий агент на основі анісу	22.50мг
Штучний смаковий агент на основі лохини	4275г
Дистильована вода	qs[c] до 450мл

[a] Фактично зважують 2.5% розчин ментолу в спирті.
[b] Фактично зважують 2.5% розчин анісового насіння у воді.
[c] Достатня кількість

Формула винаходу

1. Рідка фармацевтична композиція, що містить аналог GABA, воду і один або декілька багатоатомних спиртів, що має від 2 до 6 атомів вуглецю, де один або декілька багатоатомних спиртів складають від приблизно 25 % до приблизно 75 % ваг./об. композиції, і композиція має pH від приблизно 5,5 до приблизно 7,0.

2. Композиція за п. 1, в якій один або декілька багатоатомних спиртів містять від 3 до 5 атомів вуглецю.

3. Композиція за п. 1, де один або декілька багатоатомних спиртів вибирають із групи, що містить гліцерин, ксиліт, сорбіт, маніт та суміш гліцерину і ксиліту і в якій вміст одного або декількох багатоатомних спиртів складає від приблизно 40 % до приблизно 75 % ваг./об. композиції.

4. Композиція за п. 1, в якій pH рідкої фармацевтичної композиції знаходиться в межах від приблизно 6,0 до приблизно 7,0.

5. Композиція за п. 1, яка додатково містить принаймні один консервант і ароматизатор, де ароматизатор не

UA 75138 C2
UA 75138 C2

містить альдегідну або кетогрупу.

6. Композиція за п. 1, в якій аналогом GABA є габапентин або прегабалін.

7. Композиція за п. 1, де згадана композиція містить менше ніж 0,5 ваг.% відповідного лактаму аналога GABA.

8. Композиція за п. 1 для лікування суб'єкта, що страждає на хвороби мозку, включаючи епілепсію, напади непритомності, гіпокінезію і черепні травми, нейродегенеративні розлади, депресію, манію та біполярні розлади, тривогу, паніку, запалення, ниркові коліки, безсоння, шлунково-кишкові ушкодження, нетримання, біль, включаючи нейропатичний біль, м'язовий біль, кістковий біль і мігрень.

9. Спосіб одержання рідкої фармацевтичної композиції, що включає:

(а) додавання одного або декількох багатоатомних спиртів, що має від 2 до 6 атомів вуглецю, до води з утворенням першого розчину;

(б) додавання аналога GABA до першого розчину з утворенням другого розчину; і

(в) необов'язково, доведення pH другого розчину відомим чином до від приблизно 5,5 до приблизно 7,0 з одержанням композиції, де один або декілька багатоатомних спиртів складають від приблизно 25 % до приблизно 75 % ваг./об. композиції.

10. Спосіб за п. 9, в якому один або декілька багатоатомних спиртів є гліцерином і ксилітом.

11. Спосіб за п. 9, в якому вміст одного або декількох багатоатомних спиртів складає від приблизно 40 % до 75 % ваг./об., і pH композиції знаходиться в межах від приблизно 6 до приблизно 7.

12.Фармацевтична композиція, що містить: перший компонент, що включає порошкоподібну суміш аналога GABA і одного або декількох багатоатомних спиртів, другий компонент, що складається з рідкої основи, де перший і другий компоненти об'єднують з одержанням композиції, в якій один або декілька багатоатомних спиртів складають від приблизно 25 % до приблизно 75 % ваг./об. композиції.

13. Композиція за п. 12, в якій аналогом GABA є габапентин або прегабалін.

14. Композиція за п. 12, в якій згадана композиція містить менше ніж 0,5 ваг.% відповідного лактаму аналога GABA.

15. Фармацевтична композиція за п. 12 для лікування суб'єкта, що страждає на хвороби мозку, включаючи епілепсію, напади непритомності, гіпокінезію і черепні травми, нейродегенеративні розлади, депресію, манію та біполярні розлади, тривогу, паніку, запалення, ниркові коліки, безсоння, шлунково-кишкові ушкодження, нетримання, біль, включаючи нейропатичний біль, м'язовий біль, кістковий біль і мігрень.

16. Спосіб одержання рідкої фармацевтичної композиції, що включає:

(а) змішування аналога GABA з першим багатоатомним спиртом з утворенням порошкоподібної суміші;

(б) змішування другого багатоатомного спирту з підсолоджувачем і ароматизатором у воді з утворенням рідкої основи; і

(в) об'єднання порошкової суміші і рідкої основи з утворенням композиції, де перший і другий багатоатомні спирти можуть бути однаковими або різними і разом складають від приблизно 25 % до приблизно 75 % ваг./об. композиції.

17. Спосіб за п. 16, в якому аналогом GABA є габапентин або прегабалін.

18. Рідка фармацевтична композиція, що містить габапентин або прегабалін, воду і один або декілька багатоатомних спиртів, що мають від 2 до 6 атомів вуглецю, причому композиція має pH від приблизно 5,5 до приблизно 7,0 і містить менше ніж 0,5 ваг.% лактаму габапентину або лактаму прегабаліну, після зберігання при температурі від 2 °C до 10 °C протягом від 18 місяців до 2 років, де один або декілька багатоатомних спиртів складають від приблизно 25 % до приблизно 75 % ваг./об. композиції.

Офіційний бюлетень "Промислоава власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 3, 15.03.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 75138 C2

UA 75138 C2