

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 107788 A  
7(51) A 61 K 31/445  
A 61 K 31/675

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ  
ЗА  
ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107788  
(22) Заявено на 09.05.2003  
(24) Начало на действие  
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 255372 (32) 13.12.2000 (33) US

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 1 на 30.01.2004  
(45) Отпечатано на  
(46) Публикувано в бюлетин №  
на  
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):  
PFIZER PRODUCTS INC.,  
GROTON, CT (US)

(72) Изобретател(и):  
Jinyang Hong  
Yesook Kim, Groton, CT (US)

(74) Представител по индустриална  
собственост:  
Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,  
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:  
PCT/IB01/02359, 05.12.2001

(87) № и дата на PCT публикация:  
WO02/47685, 20.06.2002

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ НА NMDA РЕЦЕПТОРЕН АГОНИСТ

(57) Изобретението се отнася до стабилни фармацевтични състави на NMDA рецепторен агонист (1S, 2S)-1-(4-хидроксифенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол, до методи за получаването им и до използването им за лечение на инсулт, травми на гръбначния мозък, травматично мозъчно увреждане, мултиинфарктна деменция, дегеративни заболявания на ЦНС, като болестта на Алцхаймер, сенилна деменция от типа на Алцхаймеровата болест, болестта на Хънтингтон, болестта на Паркинсон, епилепсия, амиотропна латерална склероза, болка, СПИН-деменция, психотични заболявания, пристрастяване към медикаменти, мигрена, хипогликемия, анксиолитични заболявания, незадържане на урина и исхемични симптоми вследствие на хирургична намеса в ЦНС, хирургия на отворено сърце или всяка друга процедура, при която функционирането на сърдечносъдовата система е засегнато.

15 претенции

BG 107788A

2524/03-PC

ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ НА NMDA РЕЦЕПТОРЕН  
АГОНИСТ

*Предшестващо състояние на техниката*

Това изобретение предлага стабилни фармацевтични състави на N-метил-D-аспартова киселина (NMDA) рецепторен антагонист, (1S,2S)-1-(4-хидроксифенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол, методи за получаване на такива фармацевтични състави и използване на фармацевтичните състави на това изобретение за лечение на инсулт, травми на гръбначния мозък, травматично мозъчно увреждане, мултиинфарктна деменция, дегеративни заболявания на CNS (централна нервна система, ЦНС) като болест на Алцхаймер, сенилна деменция от типа на Алцхаймеровата болест, болест на Хънтингтон, болест на Паркинсон, епилепсия, амиотропна латерална склероза, болка, СПИН деменция, психотични заболявания, пристрастяване към медикаменти, мигрена, хипогликемия, анксиолитични заболявания, незадържане на урина и исхемични симптоми вследствие на хирургична намеса в ЦНС, хирургия на отворено сърце или всяка друга процедура, при която функционирането на сърдечно-съдовата система е засегнато.

(1S,2S)-1-(4-хидроксифенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол (оттук нататък ще се означава като "Съединението") е неврозащитен агент, който е полезен при лечение на инсулт, травми на гръбначния мозък, травматично мозъчно увреждане, мултиинфарктна деменция, дегеративни заболявания на ЦНС като болест на Алцхаймер,

сенилна деменция от типа на Алцхаймеровата болест, болест на Хънтингтон, болест на Паркинсон, епилепсия, амиотропна латерална склероза, болка, СПИН деменция, психотични заболявания, пристрастяване към медикаменти, мигрена, хипогликемия, анксиолитични заболявания, незадържане на урина и исхемични симптоми вследствие на хирургична намеса в ЦНС, хирургия на отворено сърце или всяка друга процедура, при която функционирането на сърдечно-съдовата система е засегнато. Съединението проявява активност като NMDA рецепторен антагонист. NMDA е възбуждаща аминокиселина, която участва във възбуждащо невропредаване в централната нервна система. NMDA антагонисти са съединения, които блокират NMDA рецептора чрез взаимодействие със свързващия център на рецептора.

Антагонистите на невропредаването при NMDA рецепторите са полезни терапевтични агенти за лечение на неврологични смущения. U.S. Pat. No. 4,902,695 е насочен към серия от конкурентни NMDA антагонисти, които са полезни за лечение на неврологични смущения, включително епилепсия, инсулт, тревожност, церебрална исхемия, мускулни спазми и невродегенеративни заболявания като болест на Алцхаймер и болест на Хънтингтон. U.S. Pat. No. 4,968,878 е насочен към втора серия от конкурентни NMDA рецепторни антагонисти, които са полезни за лечение на подобни неврологични смущения и невродегенеративни заболявания. U.S. Pat. No. 5,192,751 описва метод за лечение на инконтиненция (незадържане) на урина при бозайници, който представлява приемане на ефективно количество конкурентен NMDA антагонист.

Прехвърлен U.S. Patent No. 5,272,160 и прехвърлен U.S. Patent No. 5,710,168 (които са цитирани тук) описват Съединението и методи за използване на Съединението за лечение на болести и болестни състояния, които се поддават на лечение чрез блокиране на NMDA рецепторните центрове, като инсулт, травми на гръбначния мозък, травматично мозъчно увреждане, мултиинфарктна деменция, дегеративни заболявания на ЦНС, епилепсия, амиотропна латерална склероза, болка, СПИН деменция, психотични заболявания, пристрастяване към медикаменти, мигрена, хипогликемия, анксиолитични заболявания, незадържане на урина и исхемични симптоми.

Прехвърлен U.S. Patent No. 6,008,233 (който е цитиран тук) описва метансулфонат трихидрата на Съединението и използването му за лечение на горе споменатите болести и болестни състояния.

Съединението се прилага предпочетено като интравенозна инфузия, която продължава много часове. Такова прилагане цели да се поддържа желаното кръвно ниво на съединението през времетраенето на терапията. Обикновено терапията със Съединението започва в отделението за спешна помощ и продължава за желаното време в ICU или други звена за интензивно лечение.

Съставите и дозировките на Съединението трябва да отговарят на условията за удобно и ефикасно прилагане и трябва да са особено подходящи в условия на спешна помощ. Разлагането на Съединението в такива състави трябва да бъде сведено до минимум.

*Техническа същност на изобретението*

### КРАТКО ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Изобретението предлага относително стабилни състави на Съединението във водни разтвори, приготвени при намалено и пълно отстраняване на следите от метални йони в разтворите. Допълнително стабилността се подобрява чрез използването на фармацевтично допустим буфер. По-нататък стабилността се подобрява чрез намаляване присъствието на кислород в съставите.

Една реализация на настоящето изобретение е фармацевтични състави, съдържащи фармацевтично ефективно количество (1S,2S)-1-(4-хидроксифенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол или негова фармацевтично допустима сол и вода, където тези състави съдържат по-малко от 2 милионни части свободен меден йон и по-малко от 2 милионни части свободен железен йон.

Друга реализация на настоящето изобретение е фармацевтични състави, съдържащи фармацевтично ефективно количество (1S,2S)-1-(4-хидроксифенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол или негова фармацевтично допустима сол, вода и фармацевтично допустим хелатообразуващ агент, за предпочитане етилендиаминтетраоцетна киселина, лимонена киселина, янтарна киселина или винена киселина или тяхна фармацевтично допустима сол в концентрация, която е достатъчна за ефективно хелатообразуване със следи от метални йони, присъстващи в даден състав.

Още една реализация на настоящето изобретение е фармацевтични състави, съдържащи фармацевтично ефективно количество (1S,2S)-1-(4-хидроксифенил)-2-(4-хидрокси-4-фен-

илпиперидин-1-ил)-1-пропанол или негова фармацевтично допустима сол във воден разтвор, където процентът на продукт на разлагане, 4-хидроксibenзалдеhid, е не повече от 0.15 процента спрямо състава при съхраняване при 50°C за 12 седмици, за предпочитане не повече от 0.07 процента и най-добре не повече от 0.04 процента.

Още една реализация на настоящето изобретение е фармацевтични състави, съдържащи фармацевтично ефективно количество (1S,2S)-1-(4-хидроксифенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол или негова фармацевтично допустима сол във воден разтвор, където процентът на продукта на разлагане, 4-хидрокси-4-фенилпиперидин, е не повече от 0.2 процента спрямо състава при съхраняване при 50°C за 12 седмици, за предпочитане не повече от 0.1 процента и най-добре не повече от 0.05 процента.

Друга реализация на настоящето изобретение е методи за лечение на инсулт, травми на гръбначния мозък, травматично мозъчно увреждане, мултиинфарктна деменция, дегеративни заболявания на ЦНС като болест на Алцхаймер, сенилна деменция от типа на Алцхаймеровата болест, болест на Хънтигтон, болест на Паркинсон, епилепсия, амиотропна латерална склероза, болка, СПИН деменция, психотични заболявания, пристрастяване към медикаменти, мигрена, хипогликемия, анксиолитични заболявания, незадържане на урина и исхемични симптоми вследствие на хирургична намеса в ЦНС, хирургия на отворено сърце или всяка друга процедура, при която е засегнато функционирането на сърдечно-съдовата система в бозайници, които представляват прилагане на нуждаещия се от лечение бозайник на фармацевтичен състав от това изобретение.

В предпочетена реализация по отношение на състава в това изобретение съставите практически не съдържат свободни медни йони и свободни железни йони.

Друга предпочетена реализация по отношение на състава в това изобретение предполага, че съставите съдържат фармацевтично допустим буфер с ефективна концентрация, която поддържа рН на съставите между около 3.8 и около 5.0 като за предпочитане е между около 4.0 и около 5.0, и най-предпочетено е между около 4.0 и около 4.5. В една по-предпочетена реализация анионът на буфера е избран измежду ацетат, цитрат, тартарат, формиат и лактат, най-предпочетено е лактат.

Друга предпочетена реализация по отношение на съставите в това изобретение предполага практическо отсъствие на кислород в съставите.

В предпочетена реализация на метода за лечение съгласно това изобретение бозайникът е човек.

Използваният тук термин “хелатообразуващ агент” означава всяко съединение, което свързва, образува комплекс или реагира по друг начин със свободни метални йони, при което дестабилизиращият ефект на тези метални йони във водните разтвори на Съединението се свежда до минимум. Особено подходящи примери за такива агенти са етилендиаминтетраоцетната киселина (EDTA) и нейните соли, транс-1,2-диаминоциклохексантетраоцетна киселина (DCTA) и нейните соли, бис-(2-аминоетил)етиленгликол-NNN'N'-тетраоцетна киселина (EGTA) и нейните соли, диетилен-триаминопентаоцетна киселина (DTPA) и нейните соли, три-(2-аминоетил)амин (tren), NNN'N'-тетра-(2-аминоетил)етилен-диамин (penten), нитрилотриоцетна киселина (NTA) и нейните

соли, 2,3-меркапто-1-пропансулфонова киселина (DMSA) и нейните соли, хидроксилни киселини като лимонена, винена, млечна, янтарна и т.н. и техните соли, както и някои аминокиселини като глицин, хистидин и глутамова киселина и техните соли.

Терминът “Деградант 1”, използван тук, се отнася за продукта на разлагане на Съединението, 4-хидроксибензалдехид.

Терминът “Деградант 2”, използван тук, се отнася за продукта на разлагане на Съединението, 4-хидрокси-4-фенилпиперидин.

Термините “свободен меден йон”, “свободен железен йон” и “следи от свободни метални йони”, използвани тук, означават съответно медни йони, железни йони или следи от метални йони, които ако присъстват във воден състав, съдържащ Съединението, са под такава форма или състояние, че могат да предизвикат, инициират, подпомогнат или катализират разлагането на Съединението.

“Свободен обем” (headspace) се отнася за разликата в обема на целия затворен контейнер (напр. стъклено шишенце) и обема на течността, която се съдържа в този контейнер. Свободният обем може да се определи като процент от общия обем на затворения контейнер.

Изразът “означава да отстраняват следи от метални йони”, използван тук, се отнася за всеки начин, който води до отстраняване на следи от метални йони от водния разтвор. Например, такива начини могат да бъдат използването на смоли за хелатообразуване на метали или други хелатообразуващи реагенти, които са известни на специалистите.

Терминът “нереагиращ газ”, използван тук, означава всеки газ, който не реагира или е химически инертен към фармацевтичния състав или някоя от неговите съставни части. Такъв газ предпочетено е азот, но може да бъде аргон, хелий или който и да е газ, който е познат на специалистите като инертен.

Изразите “процент от Деградент 1” и “процент от Деградент 2” означават процента от възможния продукт на разлагане, присъстващ във фармацевтичния състав на Съединението като отношение тегло към тегло (тегло/тегло). Процентът се изчислява от площта на пиковете, получени от HPLC анализ по формулата:

$$\text{Процент деградент} = [(A_{\text{SAMP}} \times D_{\text{SAMP}}) / (R_{\text{AVG}} \times C_{\text{LAB}})] \times 100$$

където:

$A_{\text{SAMP}}$  = площ на пика на онечистването

$D_{\text{SAMP}}$  = фактор на разреждане, изчислен като

$$D_{\text{SAMP}} = C_{\text{LAB}} / C_{\text{SAMP}}$$

където

$C_{\text{LAB}}$  = определената концентрация на Съединението в състава, който се анализира (концентрация на свободната база)

$C_{\text{SAMP}}$  = концентрация на свободната база на Съединението в анализираната проба (на база на разреждането на изходната концентрация, използвана за пробата)

$R_{\text{AVG}}$  = средният стандартен фактор на отговора (сигнала) (“R”), получен при анализ на стандартен разтвор, изчислен като:

$$R = A_{\text{STD}} / (C_{\text{STD}} \times \text{PF})$$

където:

$A_{\text{STD}}$  = площ на пика на Съединението в стандартния

разтвор

$C_{STD}$  = концентрация на Съединението в стандартния

разтвор

PF = фактор на потенция на Съединението в стандартния разтвор, изчислен като молно тегло на свободната база на съединението разделено на молното тегло на действителното съединение в стандартния разтвор.

Факторът на разреждане,  $D_{SAMP}$ , се отнася за разреждане, което може да се наложи за да се вмести концентрацията на тестваната проба в установените концентрационни граници на HPLC метода.

Изразът “фармацевтично допустим”, използван тук, се отнася за носители, разредители, ексипиенти, буфери и/или соли, които са съвместими с другите ingredienti на състава и не са вредни за рецепиента.

Терминът “практически свободни от” , използван тук, по отношение на наличието на следи от метални йони във фармацевтичния състав, съдържащ Съединението, означава количество, което е много по-малко от това, което може да влияе съществено върху разлагането на Съединението в тези състави. Въпреки това, количеството е по-малко от 2 ppm за всеки възможен метален йон. Изразът “практически свободен от”, използван тук, по отношение на наличието на кислород в фармацевтичните състави, съдържащи Съединението, или в контакт с тях, означава количество кислород, което е по-малко от това количество, което може да влияе съществено върху разлагането на Съединението в тези състави. Например, в съставите, поставени в затворени контейнери или шишенца със свободен обем, където свободният обем е 25% или по-малко от целия обем на контейнера или шишенцето, терминът

“практически свободен от” означава, че в свободния обем има по-малко от 10% кислород.

Терминът “следи от метални йони”, използван тук, означава всеки метален йон, който ако присъства във водния фармацевтичен състав, съдържащ Съединението, причинява, инициира, подпомага или катализира разлагането на Съединението, особено йоните на преходните метали и по-специално железните и медните йони.

### ПОДРОБНО ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Активният ингредиент на настоящите фармацевтични състави е (1S,2S)-1-(4-хидроксифенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол, който може да присъства като свободна база или като фармацевтично допустима сол, за предпочитане метансулфонатна (мезилатна) сол. Получаването на (1S,2S)-1-(4-хидроксифенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол е описано в U.S. Patent No. 5,272,160 и U.S. Patent No. 6,008,233. Получаването на мезилатната сол трихидрат е описано в U.S. Patent No. 6,008,233.

В един представителен пример (1S,2S)-1-(4-хидроксифенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанолът се прилага за спешна помощ на пациент с инсулт или с травма на главата чрез интравенозна инфузия. Терапията продължава в ICU или друго отделение за интензивно лечение. Количеството на прилаганото съединение зависи отчасти от теглото на пациента.

Концентриран разтвор на (1S,2S)-1-(4-хидроксифенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол, който може лесно да се разрежи в зависимост от нуждата на пациента, осигурява търсената гъвкавост при дозирането. Кон-

центрираният разтвор при необходимост се разрежда до подходящата за прилагане на пациента концентрация.

Рецептурата на настоящите фармацевтични състави може да бъде под формата на концентрирани разтвори, които са предназначени за разреждане в подходящ IV разредител преди прилагане. Рецептурите могат също да се приготвят във форми готови за употреба, които имат концентрации подходящи за прилагане без разреждане. Предпочетената концентрация на съставите под формата на концентрат е 10 милиграма от свободната база на активното съединение, (1S,2S)-1-(4-хидрокси-фенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол, в милилитър разтвор (т.е. 10 mgA/mL). Предпочетена концентрация на готовата за използване форма е 1.25 mgA/mL.

Съставът се прилага като концентрат или разреден в зависимост от случая. Предпочетената концентрация на дозата за прилагане е 0.1 mgA/mL до 10 mgA/mL. Една по-предпочетена концентрация на дозата е 1.25 mgA/mL. Предпочетеният IV разредител на състава е нормален физиологичен разтвор (0.9% NaCl).

Два деграданта, получени при химическо разлагане на (1S,2S)-1-(4-хидрокси-фенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол във водни разтвори са съединенията 4-хидроксибензалдехид (оттук-нататък "Деградант 1") и 4-хидрокси-4-фенилпиперидин (оттук-нататък "Деградант 2"). Смята се, че това разлагане е резултат от окисление на (1S,2S)-1-(4-хидрокси-фенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанола, макар че това не е от значение при практическото прилагане на изобретението и не го ограничава по никакъв начин.

Установено е, че онечистването със следи от метални йони е критичен фактор за разлагането на Съединението. Тези ефекти са илюстрирани с примери на провалени опити с разтвори, съдържащи Съединението и железни или медни йони. Таблица 1 показва ефекта на железните или медни йони в небуферирана вода за инжекционен (WFI) разтвор върху образуването на продукт на разлагане.

Таблица 1. Ефект на  $\text{Fe}^{2+}$  и  $\text{Cu}^+$  върху разлагането на Съединението. Цифрите представляват процент на Деградант 1 (тегл./тегл.).

| Дни при<br>70°C | Само WFI | $\text{Fe}^{2+}$ (20 ppm) | $\text{Cu}^+$ (20 ppm) |
|-----------------|----------|---------------------------|------------------------|
| Ден 0           | 0.002%   | 0.024%                    | 0.085%                 |
| Ден 3           | 0.007%   | 0.061%                    | 0.107%                 |
| Ден 7           | 0.009%   | 0.110%                    | 0.128%                 |

WFI = вода за инжекция. Разтвори, обработени с Chelex®, съдържащи 1.25 mgA/ml Съединение, се атакуват с 20 ppm желязо или мед, след което се нагряват в автоклав при 121°C за 8 минути.

Ефективно средство за подобряване на химическата стабилност на Съединението е отстраняването на следите от метални йони във водния състав. Един метод за отстраняване на метални йони е използването на специални агенти, синтезирани с това предназначение. Примери на агенти за отстраняване на метални йони са хелатообразуващите смоли като Chelex® (Chelex е търговска марка на Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA). Могат да се използват и други фармацевтично допустими хелатообразуващи смоли или реагенти със същото действие, при условие че нямат

отрицателно влияние върху Съединението или други компоненти на състава.

Обработката за отстраняване на следите от метални йони може да се извърши с индивидуалните компоненти на състава преди приготвянето на крайната рецептура или тази обработка се извършва със самия готов състав. Например, водата, която се използва за приготвяне на състава може да се обработи за отстраняване на следите от метални йони. Или концентрираните буферни разтвори могат да се обработят преди разреждането с вода и прибавянето на активния ингредиент. Друга възможност е водният разтвор, съдържащ всички компоненти с изключение на активния фармацевтичен ингредиент, да се обработи за отстраняване на следите от метални йони. И последната възможност е да се обработи състава, съдържащ всички компоненти, включително активния ингредиент.

Различна възможност за отстраняване на следите от метални йони е включването на някои съединения в състава, които образуват хелати със следите от метални йони и по този начин свеждат до минимум техния ефект върху разлагането. Примери за такива хелатообразуващи агенти са динатриева сол на етилендиаминтетраоцетна киселина (EDTA) и цитратен и тартаратен буфери. Предпочетената концентрация за всеки компонент като динатриевата сол на EDTA, цитратен буфер и тартаратен буфер е за всеки 10 mM. Смята се, че цитратът и тартаратът действат като хелатообразуващи агенти за следи на металните йони. Смята се, че и сукцинатът действа като хелатообразуващ агент. Специалистите могат да преценят кои други хелатообразуващи агенти с подходящи в дадения случай.

pH на водните разтвори на Съединението може да се променя. Съединението има най-голяма химическа стабилност между pH 4.0 и 4.5. Ако съставът се състои само от Съединението и вода, pH може да се увеличи над 5. Тази промяна на pH към по-високи стойности води до благоприятни условия за реакция на окислително разлагане и съответно до ускорено разлагане на водния състав. Увеличаването на pH води също до намаляване на разтворимостта на съединението и съответно до възможност за отделянето му от разтвора като утайка.

Промяната на pH се свежда до минимум чрез използване на подходящ буфер. Специалистите в тази област могат да преценят кой фармацевтично допустим буфер, поддържащ pH на състава в даден интервал, може да се използва. За предпочитане е pH интервалът на такъв буфер да бъде между 3.8 и около 5.0, най-добре между 4.0 и 4.5. Подходящи буфери са ацетатен, бензоатен, цитратен, формиатен, лактатен и тартаратен буфер, за предпочитане лактатен.

Таблица 2 дава примери за използването на различни буфери за стабилизиране на pH на съставите, съдържащи 10 mgA/ml от Съединението.

Таблица 2. рН при 70°C

| Буфер          | Начално<br>(post-TS) | 2 дни | 4 дни | 7 дни | 21 дни |
|----------------|----------------------|-------|-------|-------|--------|
| 10 mM ацетат   | 4.16                 | N/T   | 4.14  | 4.14  | 4.17   |
| 10 mM бензоат  | 4.21                 | N/T   | 4.6   | 4.20  | N/A    |
| 10 mM цитрат   | 4.16                 | 4.16  | N/T   | 4.17  | 4.11   |
| 10 mM формиат  | 4.17                 | 4.18  | N/T   | 4.16  | 4.13   |
| 10 mM лактат   | 4.24                 | 4.21  | N/T   | 4.20  | 4.14   |
| 10 mM тартарат | 4.15                 | 4.17  | N/T   | 4.17  | 4.07   |

N/T = не е измерено

N/A = няма проба

T/S = последна стерилизация

За да се подобри още стабилността на активното съединение се предпочита намаляване на съдържанието на кислород в състава. Това може да се постигне чрез продухване на азот, аргон или друг нереагиращ газ през разтвора на състава и когато съставите от изобретението се поставят в шишенца или други подобни контейнери със свободен обем, той се запълва с инертен газ. Когато съставите от изобретението са в опаковки със свободен обем, за предпочитане е съдържанието на кислород в свободния обем да бъде по-малко от 12% и най-предпочетено е да бъде по малко от 8%. Кислородът може да се отстрани и по други начини, например чрез използване на вакуум за да се изтегли въздуха и кислорода. Другите методи за отстраняване на кислорода са познати на специалистите.

Предпочетено представяне на аспектите на състава от изобретението е при съдържание на съединението с концентрация 10 mgA/mL. Тази концентрация е близка до максималната разтворимост на Съединението (около 12

mgA/mL при 5°C). Предпочетеният разтвор на състава е 10 mM лактатен буфер. Но специалистите в областта знаят, че могат да се използват и други буферни разтвори на аниони като ацетат, цитрат, тартарат и формиат, без да ограничават само до тях.

Предпочетена опаковка за съставите е 40 cc формовано стъклено шишенце Flint Type I с гумена тапа и алуминиево покритие. Други възможни опаковки са други типове шишенца или контейнери, предварително напълнени спринцовки или предварително напълнени IV пликчета. Специалистите познават и други видове опаковки.

Шишенцата предпочетено се стерилизират с методите на последната стерилизация при използване на автоклав. Предпочита се стерилизация 8 минути при 121°C. Стерилизацията може да предизвика леко изменение на рН. В съставите с лактатен буфер рН се измества слабо надолу. За да се постигне средна точка в предпочетения рН интервал началното рН е за предпочитане да бъде 4.5. Цикълът на последната стерилизация намалява рН до около 4.2.

*Примери за изпълнение на изобретението*

#### ПРИМЕРИ ОТ ЕКСПЕРИМЕНТИТЕ

Настоящото изобретение се илюстрира със следните примери без да се ограничава с тях.

Процентите Дегрант 1 и Дегрант 2 се определя с помощта на HPLC анализ с обратна фаза върху Kromasil® C4 колона, 5 µm, дължина 25 cm x 4.6 mm ID (EKA Chemicals, Bohus Sweden). Температурата на колоната е 30°C ± 5°C. Подвижна фаза А: вода/ацетонитрил/трифлуорооцетна кисели-

на, 90/10/0.1 (v/v/v). Подвижна фаза В: вода/ацетонитрил/трифлуорооцетна киселина, 40/60/0.1 (v/v/v).

Профил на градиента: линеен. Детекция: UV @ 215 nm.

Скорост на потока: 1.5 mL/min. Инжекционен обем: 10 µL.

### Пример 1

#### Ефект на обработката с хелатообразуваща смола

Разтвори на натриев хлорид с концентрация 0.3, 0.6 и 0.9% се третира с 5% w/w смола Chelex® и се разбърква бавно в продължение на 1 час. рН на разтворите се довежда до 4.6 по време на разбъркването със смолата Chelex®. След това сместа се филтрува. Приготвят се и контролни проби от разтвори на натриев хлорид с концентрация 0.3, 0.6 и 0.9%, които не се третират със смолата Chelex®. Към третираните и нетретираните разтвори се добавя (1S,2S)-1-(4-хидрокси-фенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол с концентрация 1.25 mgA/ml и се съхраняват в запечатани Flint type I шишенца от 5 cc, напълнени с 4.0 ml разтвор и 2 ml свободен обем с въздух при 70°C в продължение на 7 дни. Резултатите от този експеримент са представени в Таблица 3.

Таблица 3. Цифрите представляват проценти Дегрант 1 (тегл./тегл.).

| <b>%NaCl</b> | <b>Нетретиранни</b> | <b>Третиранни</b> |
|--------------|---------------------|-------------------|
| 0.3          | 0.034%              | 0.004%            |
| 0.6          | 0.038%              | 0.003%            |
| 0.9          | 0.033%              | 0.003%            |

Пример 2Ефект на рецептура с хелатен агент

Всеки от следващите разтвори е приготвен с концентрация 10mM при рН 4.2:

1. небуфериран нормален физиологичен разтвор (0.9% NaCl);
2. 10 mM цитратен буфер в нормален физиологичен разтвор (0.9% NaCl);
3. 10 mM тартаратен буфер в нормален физиологичен разтвор (0.9% NaCl); и
4. 10 mM динатриева сол на EDTA в нормален физиологичен разтвор (0.9% NaCl);

Към всеки разтвор се прибавя (1S,2S)-1-(4-хидрокси фенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол с концентрация 1.25mgA/ml и рН се нагласява до 4.2. Всеки състав се подлага на цикъл от 8 мин в автоклав при 121°C и след това се съхранява при 70°C. Резултатите от този експеримент са представени в Таблица 4 по-долу.

Таблица 4. Цифрите представляват проценти Деградант 1 (тегл./тегл.).

|       | 0.9% NaCl физиологичен разтвор | 10 mM тартарат | 10 mM цитрат | 10 mM EDTA |
|-------|--------------------------------|----------------|--------------|------------|
| Ден 0 | N/A                            | 0.002%         | 0.000%       | 0.000%     |
| Ден 3 | N/A                            | 0.003%         | 0.001%       | 0.000%     |
| Ден 7 | 0.033%                         | 0.006%         | 0.001%       | 0.002%     |

N/A = няма резултат

Пример 3

4-Хидроксибензалдеhid (Деградант 1)

NMR анализът е извършен при стайна температура с Bruker Avance DRX 500 MHz NMR спектрометър при използване на Bruker 5mm gradient broadband inverse probe (Bruker Instruments, Inc., Billerica, MA). Пробата се разтваря в 99.9% девтериран диметил сулфоксид (DMSO).

| <sup>13</sup> C-NMR |            | <sup>1</sup> H-NMR |                          |
|---------------------|------------|--------------------|--------------------------|
| Въглерод (ppm)      | Свързани H | Протон (ppm) δ     | Мултиплетност на протона |
| 115.84              | 1          | 6.92               | Дублет                   |
| 128.43              | 0          |                    |                          |
| 132.10              | 1          | 7.74               | Дублет                   |
| 163.32              | 0          |                    |                          |
| 190.95              | 1          | 9.77               | синглет                  |

Пример 4

4-Хидрокси-4-фенилпиперидин (Деградант 2)

NMR анализът е извършен при стайна температура с Bruker Avance DRX 500 MHz NMR спектрометър при използване на Bruker 5mm gradient broadband inverse probe (Bruker Instruments, Inc., Billerica, MA). Пробата се разтваря в 99.9% девтериран диметил сулфоксид (DMSO).

| <sup>13</sup> C-NMR |            | <sup>1</sup> H-NMR |                          |
|---------------------|------------|--------------------|--------------------------|
| Въглерод (ppm)      | Свързани Н | Протон (ppm) δ     | Мултиплетност на протона |
| 39.05               | 2          | 1.49<br>1.77       | дублет<br>триплет        |
| 42.03               | 2          | 2.70<br>2.92       | дублет<br>триплет        |
| 70.41               | 0          |                    |                          |
| 124.70              | 1          | 7.46               | дублет                   |
| 125.97              | 1          | 7.18               | триплет                  |
| 127.76              | 1          | 7.30               | триплет                  |
| 150.76              | 0          |                    |                          |

### Пример 5

Състав на (1S,2S)-1-(4-хидроксифенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол в лактатен буфер

| Компонент  | Качество | Функция            | Тегло (mg/шише) | Концентрация (mg/ml)               |
|--|----------|--------------------|-----------------|------------------------------------|
| (1S,2S)-1-(4-хидроксифенил)-2-(4-идрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол мезилат трихидрат | Pharm    | Активен ингредиент | 586.01          | 14.577<br><br>(равно на 10 mgA/ml) |
| Млечна киселина  | USP      | Буфер              | 41.12           | 1.023                              |
| Натриев хидроксид  | NF       | pH модификатор     | са 13.87        | са 0.345                           |
| Солна киселина   | NF       | pH модификатор     | 0               | 0                                  |
| Вода за инжекция   | USP      | Среда              | 39711.76        | 987.855                            |

USP = Фармакопея на САЩ

NF = национален рецептурен наръчник

pH на изходния състав е доведено до pH 4.5 за да се пригоди при лекото понижаване в резултат на последната стерилизация. Цикълът на последната стерилизация понижава pH до около 4.2. Натриевият хидроксид и солната киселина се използват за да се постигне необходимото pH на разтвора.

### Пример 6

#### Ускорено изследване на стабилността

Приготвя се разтвор на (1S,2S)-1-(4-хидроксифенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол в 10mM лактатен буфер с концентрация 10mgA/ml. pH на три отделни порции се нагласява така, че веднага след последната стерилизация то да бъде 3.9, 4.2 или 4.6. Съставът се поставя в шишенца, съдържащи кислород с различна концентрация или въздух. Извършва се последна стерилизация с автоклав при 121°C за 8 минути. Пробите се съхраняват в 40 ml Flint type I шишенца, в които 40 ml са запълнени и има 10 ml свободен обем, в продължение на 12 седмици при 30°C, 40°C и 50°C. Резултатите от този опит са представени в Таблица 5 и Таблица 6 по-долу.

Таблица 5. Цифрите представляват проценти Дегрант 1  
(тегл./тегл.).

| Свободен обем,<br>рН        | Изходен | Пост<br>T.S. | 30°C   | 40°C   | 50°C   |
|-----------------------------|---------|--------------|--------|--------|--------|
| 4% O <sub>2</sub> , рН 4.2  | 0.002%  | 0.004%       | 0.003% | 0.005% | 0.009% |
| 6% O <sub>2</sub> , рН 4.2  | 0.002%  | 0.004%       | 0.004% | 0.005% | 0.011% |
| 10% O <sub>2</sub> , рН 4.2 | 0.004%  | 0.003%       | 0.004% | 0.006% | 0.015% |
| Въздух, рН 4.6              | 0.003%  | 0.003%       | 0.008% | 0.015% | 0.033% |
| Въздух, рН 4.2              | 0.003%  | 0.004%       | 0.004% | 0.006% | 0.032% |
| Въздух, рН 3.9              | 0.003%  | 0.003%       | 0.009% | 0.019% | 0.040% |

Таблица 6. Цифрите представляват проценти Дегрант 2  
(тегл./тегл.).

| Свободен обем,<br>рН        | Изходен | Пост<br>T.S. | 30°C   | 40°C   | 50°C   |
|-----------------------------|---------|--------------|--------|--------|--------|
| 4% O <sub>2</sub> , рН 4.2  | 0.003%  | 0.006%       | 0.008% | 0.010% | 0.017% |
| 6% O <sub>2</sub> , рН 4.2  | 0.003%  | 0.006%       | 0.008% | 0.010% | 0.019% |
| 10% O <sub>2</sub> , рН 4.2 | 0.002%  | 0.006%       | 0.009% | 0.013% | 0.024% |
| Въздух, рН 4.6              | 0.002%  | 0.005%       | 0.012% | 0.018% | 0.043% |
| Въздух, рН 4.2              | 0.001%  | 0.005%       | 0.008% | 0.012% | 0.042% |
| Въздух, рН 3.9              | 0.001%  | 0.003%       | 0.013% | 0.023% | 0.051% |

*Патентни претенции*

1. Фармацевтичен състав, който съдържа фармацевтично ефективно количество от (1S,2S)-1-(4-хидроксифенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол или негова фармацевтично допустима сол и вода, където съединението съдържа по-малко от около 2 милионни части свободен меден йон и по-малко от около 2 милионни части свободен железен йон.

2. Фармацевтичен състав съгласно претенция 1, в който съединението практически не съдържа свободни медни йони и свободни железни йони.

3. Фармацевтичен състав съгласно претенция 1, в който съединението съдържа по-малко от около 2 милионни части следи от каквито и да било свободни метални йони.

4. Фармацевтичен състав съгласно претенция 3, в който състава е практически свободен от следи на каквито и да било свободни метални йони.

5. Фармацевтичен състав, който съдържа (1S,2S)-1-(4-хидроксифенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол или негова фармацевтично допустима сол, вода и фармацевтично допустим хелатообразуващ агент с ефективна концентрация за хелатно свързване на следите от метални йони, които се намират в състава.

6. Фармацевтичен състав съгласно претенция 5, в който хелатообразуващият агент е избран от етилендиамин-тетраоцетна киселина, лимонена киселина, янтарна киселина и винена киселина и техни фармацевтично допустими соли.

7. Фармацевтичен състав съгласно претенции 1-6, който съдържа още фармацевтично допустим буфер с

концентрация, която ефективно поддържа рН на състава между около 3.8 и около 5.0.

8. Фармацевтичен състав съгласно претенция 7, в който буферът е с концентрация, която ефективно поддържа рН на състава между около 4.0 и около 4.5.

9. Фармацевтичен състав съгласно претенция 7 или 8, в който анионът на буфера е избран от ацетат, цитрат, тартарат, формиат и лактат.

10. Фармацевтичен състав съгласно претенция 9, в който анионът на буфера е лактат.

11. Фармацевтичен състав съгласно претенции 1-10, който е практически свободен от кислород.

12. Фармацевтичен състав, който съдържа (1S,2S)-1-(4-хидроксифенил)-2-(4-хидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-пропанол или негова фармацевтично допустима сол във воден разтвор, в който процентът на продукта на разлагане, 4-хидроксибензалдехид, е не повече от около 0.15 процента спрямо състава след съхранение при 50°C в продължение на 12 седмици.

13. Фармацевтичен състав съгласно претенция 12, в който процентът на продукта на разлагане е не повече от около 0.07 процента.

14. Фармацевтичен състав съгласно претенция 13, в който процентът на продукта на разлагане е не повече от около 0.04 процента.

15. Използване на фармацевтичен състав за получаване на лекарствено средство за лечение на инсулт, травматично мозъчно увреждане, мултиинфарктна деменция, дегенеративни болести на ЦНС като болест на Алцхаймер, сенилна деменция от Алцхаймеров тип, болест на Хънтингтон,

болест на Паркинсон, епилепсия, амиотропна латерална склероза, болка, СПИН деменция, психотични заболявания, пристрастяване към медикаменти, мигрена, хипогликемия, анксиолитични заболявания, незадържане на урина и исхемични симптоми вследствие на хирургична намеса в ЦНС, хирургия на отворено сърце или всяка процедура, при която сърдечносъдовата система е изложена на риск, при бозайници, което се състои в прилагане на нуждаещия се от лечение бозайник на фармацевтичен състав съгласно претенции 1-14.