

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 025618

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2017.01.30

(21) Номер заявки  
201500128

(22) Дата подачи заявки  
2013.07.12

(51) Int. Cl. A61K 31/451 (2006.01)  
A61K 31/55 (2006.01)  
A61K 38/12 (2006.01)

---

(54) ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ ЖИДКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ,  
СОДЕРЖАЩИЕ НЕПАДУТАНТ

---

(31) RM2012A000331

(32) 2012.07.12

(33) IT

(43) 2015.05.29

(86) PCT/IB2013/055754

(87) WO 2014/009926 2014.01.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЛАБОРАТОРИ ГУИДОТТИ С.П.А.  
(IT)

(72) Изобретатель:  
Леверенц Клаудиа, Шмитц Рейнхард  
(DE), Альтамура Мария (IT)

(74) Представитель:  
Агуреев А.П. (RU)

(56) WO-A1-2006045820  
EP-A1-1712220

EASTMAN: "Eastman Vitamin E TPGS NF  
Applications and Properties passage", 20051001, no.  
PCI-102B, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 1-24,  
XP007921563, page 1, paragraph 1, page 9-10

---

(57) В изобретении представлены жидкие фармацевтические композиции для перорального введения, содержащие в качестве активного ингредиента непадутант, TPGS в качестве солюбилизатора и необязательно хелатирующий агент. Такие композиции, как было установлено, являются высокостабильными и пригодными к применению в педиатрии для лечения желудочно-кишечных заболеваний.

---

025618 B1

025618 B1

025618

B1

### Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение касается жидких фармацевтических композиций для перорального введения, содержащих в качестве активного ингредиента непадутант, TPGS в качестве солюбилизатора и необязательно хелатирующий агент. Такие композиции являются высокостабильными и пригодными к применению в педиатрии для лечения желудочно-кишечных заболеваний.

Конкретно, настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим композициям, содержащим антагонист NK2-рецептора тахикининов, т. е. непадутант, очень слабо растворимый в водных растворах.

Указанные фармацевтические композиции представляют собой стабильные растворы, предназначенные для перорального введения активного ингредиента и предпочтительно пригодные к применению в педиатрии для лечения желудочно-кишечных заболеваний у новорожденных и грудных детей. Высокая стабильность композиций обусловлена использованием TPGS в качестве солюбилизирующей добавки необязательно с добавлением хелатирующего агента.

### Предшествующий уровень техники

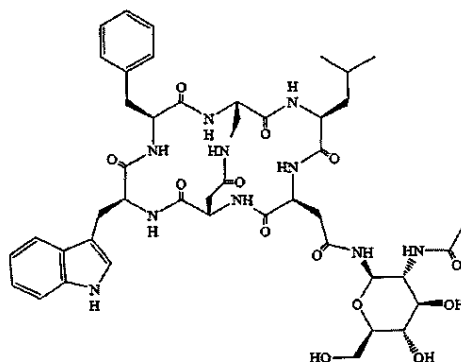
В отличие от того, что имеет место в большинстве препаратов животных тканей, в которых необходимо блокировать рецепторы NK1 и NK2 для инициирования более эффективного антагонизма по отношению к спазмогенному действию, индуцируемому тахикининами, в других препаратах, включая препараты изолированных тканей кишечника человека, антагонисты рецептора NK2 уже являются высокоэффективными по отношению к спазмогенному действию, индуцируемому экзогенными или эндогенными тахикининами.

В дополнение к стимулирующей роли в регуляции моторики кишечника активация NK2-рецепторов тахикининов запускает также и внутренние, и внешние ингибиторные механизмы в кишечной стенке (Giuliani et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 246:322-327 (1988)). Более того, NK2-рецепторы тахикининов регулируют кишечную проницаемость (Hallgren et al. Am. J. Physiol. 273: G1077-G1086 (1997)), а также участвуют в регулировании секреции воды и ионов в эпителии кишечника у крыс и человека (Tough et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 367: 104-108 (2003) и в модуляции висцеральной чувствительности (Julia et al. Gastroenterology 107:94-102 (1994)), особенно при изменениях, спровоцированных активным или предшествующим воспалительным состоянием либо стрессовой ситуацией.

Эти фармацевтические аспекты тахикининов подсказали необходимость оценки селективных антагонистов NK2-рецептора тахикининов при разработке лекарственных препаратов, направленных против желудочно-кишечных заболеваний, характеризующихся нарушениями моторики кишечника и висцеральной гиперчувствительностью, такими как, например, синдром раздраженного кишечника у взрослых индивидуумов (Lecci et al. Curr. Opin. Invest. Drugs 3:589-601 (2002)).

Непадутант - это селективный антагонист NK2-рецептора тахикининов, имеющий формулу (I), которая первоначально была описана в EP 815126. Он представляет собой бициклический гексапептид с отличным профилем безопасности и переносимости.

Антагонист NK2 - непадутант - можно идентифицировать как [N<sup>4</sup>-(2-ацетиламино-2-дезоксиглюкопиранозил)-L-аспарагинил-L-α-триптофан-L-фенилаланил-L-2,3-диаминопропионил-L-лейцил]-C-4,2-N-3,5-латтам-C-1,6-N-2,1-латтам или циклический [3-амино-L-аланил-L-лейцил-N-[2-(ацетиламино)-2-дезоксиглюкопиранозил]-L-аспарагинил-L-α-аспартил-L-триптофан-L-фенилаланил](4→1)-латтам (9CI) (CAS RN: 183747-35-5)) (альтернативно известный как MEN1 1420).



(I)

Непадутант показал хорошую активность в различных моделях *in vitro* и *in vivo* и у человека в устранении побочных эффектов активации NK2-рецепторов в кишечнике, таких как висцеральная гипералгезия или изменения моторики кишечника.

Недавно было обнаружено, что непадутант при пероральном введении всасывается у новорожденных животных (крыс или мышей) в отличие от того, что было установлено у взрослых животных. Кроме того, пероральное введение непадутанта новорожденным крысам способно блокировать на период до 24

ч после введения увеличение кишечного транзита, индуцируемое активацией NK2-рецепторов, без изменения базальных параметров. К тому же непадутант подтвердил свою эффективность в модели гипералгезии у новорожденных крыс.

Эти результаты свидетельствуют об оральной потенциальной биодоступности даже у новорожденных и, следовательно, о возможности клинического применения непадутанта в симптоматическом лечении желудочно-кишечных заболеваний (например, детской колики), как заявлено в WO 2006045820.

Европейская медицинская ассоциация (ЕМА) рекомендует применять перорально вводимые растворы для новорожденных и грудных детей (молодых животных) (в возрасте от 28 дней до 23 месяцев) в качестве предпочтительной дозировочной формы (ЕМЕА/CHMP/PEG/194810/2005). С другой стороны, парентеральные композиции (например, внутривенные) строго противопоказаны, особенно в случае не угрожающих жизни заболеваний. Таким образом, создание перорально вводимого раствора непадутанта для применения в педиатрии в лечении желудочно-кишечных заболеваний является крайне важным.

Непадутант плохо растворяется в водной среде и имеет горький вкус. Кроме того, он устойчив в высушенном состоянии, но растворы непадутанта чувствительны к окислительному распаду.

В WO 2006045820 раскрываются фармацевтические композиции, содержащие детский непадутант в жидкой форме (с.7, 8, примеры 1-4); эти композиции характеризуются использованием полисорбата в качестве солюбилизатора; такие композиции не являются, по-видимому, полностью удовлетворительными из-за их ограниченного срока хранения при комнатной температуре или при высокой температуре.

EP 1464341 описывает офтальмический раствор/эмульсию, содержащие TPGS (витамин Е TPGS 1000, называемый также D-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000-сукцинатом) и антиоксидантный активный ингредиент убихинон. Комбинации убихинона, TPGS и аскорбил-2-фосфата магния показывают синергическое антиоксидантное действие. Однако, антиоксидантное действие на активный ингредиент, который является антагонистом NK2-рецептора тахикининов, в растворах, содержащих TPGS, в указанном документе не описывается.

В WO 97/35587 раскрывается получение жидких композиций, содержащих ингибитор ВИЧ-протеазы, TPGS и гидрофильный неводный растворитель, смешивающийся с TPGS, предпочтительных для наполнения мягких желатиновых капсул. Композиции показывают повышенную биодоступность ингибитора ВИЧ-протеазы. Неводный растворитель крайне важен для этой композиции.

WO 99/26607 описывает распределительную систему на основе жидкокристаллической структуры, в которой лекарственное средство растворено непосредственно в TPGS. Для поддержания лекарственного средства в растворе твердая структура циклоспорина с TPGS не требует присутствия или отсутствия эмульгаторов, сорастворителей, поверхностно-активных веществ (ПАВ) или других солюбилизирующих агентов. Получаемые продукты, такие как капсулы с регулируемым высвобождением содержимого, таблетки, пилюли, представляют собой твердые дозировочные формы для перорального приема. Так как TPGS используется в качестве единственного растворителя, требуются высокие количества TPGS (от 50 до 99,9%).

Патент US 558105 описывает предварительно сконцентрированную эмульсию, содержащую активный ингредиент циклоспорин в липофильном и/или амфифильном растворителе. В этой композиции TPGS упоминается в качестве эмульгатора, адъюванта и антиоксиданта для жирных масел. Антиоксидантное действие на фармацевтический активный ингредиент и особенно на антагониста NK2-рецептора не заявляется.

WO 2006036614 описывает ПАВ-образные материалы, пригодные для твердых композиций. TPGS-сырье, напоминающее по консистенции воск, превращается в твердое вещество правильной формы, которое может вводиться, например, в таблетки. Использование твердой формы для приготовления растворов и/или эмульсий не описано.

EP 1216025 раскрывает применение широкого спектра TPGS в качестве ПАВ (от 0,1 до 90%) в твердых композициях, содержащих дисперсант, растворимый в воде, и растворимое соединение в липидной среде в качестве ингибитора липазы. Отвердевшая смесь вводится в НРМС(гидроксипропилметилцеллюлоза)-капсулы, которые показывают повышение эффективности и активности.

Композиции для местного применения, содержащие TPGS и слои альфа-токоферола для солюбилизации или эмульгирования не растворимых в воде лекарственных средств, упоминаются в WO 9531217.

TPGS описывается как стабилизатор, используемый для образования и стабилизации двухслойных липосом в кислой среде (US 5364631).

В WO 9808490 раскрывается приготовление твердых соосажденных для перорального введения липофильных веществ с низкой биодоступностью. Тесты на доставку к тканям проводились на сухих порошках.

### **Описание изобретения**

Настоящее изобретение относится к стабильным жидким фармацевтическим композициям для перорального введения, содержащим непадутант и TPGS, даже для применения в педиатрии при лечении новорожденных и грудных детей (молодых животных) в период с рождения до одного года, предпочтительно с рождения до шестимесячного возраста.

TPGS - это вещество с солюбилизующей и антиоксидантной активностью, которое в силу этого действует как стабилизатор веществ, сильно неустойчивых к окислению. К тому же TPSG в основном не имеет вкуса и поэтому пригоден и одобрен к применению для новорожденных и грудных детей (молодых животных). Неожиданно оказалось, что использование TPGS приводит к солюбилизации и антиоксидантному действию, что позволяет получать прозрачные стабильные растворы непадутанта, приемлемые с органолептической точки зрения. Вкупе с TPGS обычно используются вспомогательные фармацевтические вещества (эксципиенты), такие как липофильные или гидрофильные неводные растворители или соразтворители, липофильные антиоксидантные фазы и др., благодаря чему исключается необходимость приготовления стабильной жидкой композиции.

Таким образом, целью настоящей заявки являются жидкие водные фармацевтические композиции для перорального введения, содержащие в качестве активного ингредиента непадутант и TPGS в качестве добавки.

В особом варианте осуществления изобретения композиции содержат TPGS в качестве единственного солюбилизатора и/или стабилизирующей добавки.

В другом варианте осуществления изобретения композиции могут дополнительно включать хелатирующий агент.

В еще одном варианте осуществления изобретения композиции содержат в дополнение к TPGS другие фармацевтические приемлемые эксципиенты.

Второй целью изобретения являются композиции, содержащие непадутант, TPGS и необязательно хелатирующий агент и другие необязательные эксципиенты, для применения в педиатрии при лечении новорожденных или грудных детей (молодых животных), в частности при лечении желудочно-кишечных заболеваний.

Следующей целью настоящей заявки является способ приготовления композиции по изобретению.

Композиции, предназначенные для применения в педиатрии, должны быть в жидких дозировочных формах для перорального введения.

Очищенная вода является растворителем, подходящим для педиатрических композиций. Однако, в силу плохой растворимости непадутанта в воде, для того чтобы растворить фармацевтически эффективное количество его, необходимо использовать по меньшей мере один солюбилизатор, ПАВ или эмульгатор.

Довольно мало солюбилизаторов, ПАВ или эмульгаторов подходит для педиатрических композиций, поскольку большинство солюбилизаторов/ПАВ или эмульгаторов вызывает побочные эффекты.

Из солюбилизаторов широко используются полимеры типа полуксамеров, например Poloxamer 188® (термин Poloxamer 188 обозначает сополимер полиоксипропилена/полиоксиэтилена с полиоксипропиленом с молекулярной массой примерно 1800 г/моль и с содержанием 80% мас./мас. полиоксиэтилена). Однако, с помощью Poloxamer 188 невозможно достигнуть необходимой солюбилизации непадутанта в воде (табл. 1).

Таблица 1  
Растворимость непадутанта в воде с различными концентрациями солюбилизатора при 25°C

% полуксамера (Poloxamer 188) в воде	Растворимый непадутант [мг/мл]
—	0,13
0,50%	0,20
1,00%	0,21
2,00%	0,28
2,50%	0,31

Полисорбаты широко используются в качестве солюбилизаторов в композициях для перорального введения, для местного применения и даже в парентеральных композициях. В ЕС полисорбаты также одобрены к применению в качестве пищевой добавки (E433). Типичными примерами композиций непадутанта с полисорбатом 80 являются композиции, описанные в WO 2006045820 (например, 1-4 на с. 7 и 8). Недостатком полисорбатов как эксципиента является их горький вкус. Такой подход, как использование ароматизаторов и/или подсластителей для маскирования горького вкуса активных ингредиентов и/или эксципиентов, практикуется главным образом в педиатрических композициях для перорального введения, с применением малинового и сливочного ароматизаторов, часто идентифицируемых как возможные эксципиенты для маскирования вкуса, создающие предпочитаемое вкусовое ощущение. Однако в композициях, содержащих полисорбаты, непадутант показал низкую стабильность при комнатной температуре.

Для повышения стабильности растворов, содержащих непадутант, упаковка композиции и процедуры розлива в контейнеры многократных доз должны проводиться в условиях деаэрации в присутствии инертных газов, таких как азот и аргон. Эти условия представляют дополнительную проблему в про-

мышленном процессе упаковки, увеличении общих затрат и являются недостаточными для полного предупреждения нестабильности композиций, содержащих полисорбаты.

Потенциальной альтернативой условиям деаэрации может стать применение антиоксиданта. Поэтому изучались разные композиции, содержащие различные антиоксиданты.

Оценивалось влияние различных стандартных антиоксидантов и их смесей на стабильность педиатрической композиции в пероральном растворе непадутанта 0,4 мг/мл, содержащем полисорбат 80 в качестве солюбилизатора (табл. 2).

Таблица 2

Ингредиент	Количество [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
Полисорбат 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
Сорбиновая кислота	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Натрий-карбоксиметил-целлюлоза	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Малиновый ароматизатор	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035
Сливочный ароматизатор	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015
Лимонная кислота	20	-	-	20	20	-	-	20	-	-	-
Пропилгаллат	-	0,1	-	0,1	-	0,1	-	-	0,1	-	-
Эдетат натрия	-	-	0,1	-	0,1	0,1	-	-	-	0,1	-
Бисульфит бис-натрия	-	-	-	-	-	-	10	10	10	10	-
Очищенная вода	ad(до) 1,0мл	ad 1,0мл	ad 1,0мл	ad 1,0мл	ad 1,0мл	ad 1,0мл	ad 1,0мл	ad 1,0мл	ad 1,0мл	ad 1,0мл	ad 1,0мл

После хранения в течение 2 месяцев при условиях ускоренной деградации (40°C/ относительная влажность(RH) 75%) определялось содержание непадутанта (табл. 3,4). Неожиданно композиции, содержащие лимонную кислоту, показали значительное снижение содержания непадутанта в сравнении с контрольной композицией без добавления антиоксиданта (табл. 3). Эти результаты не могли быть вызваны значительным снижением pH композиции с pH 5 до pH~3.

Не установлено влияния повышенной стабильности на содержание непадутанта в композициях, содержащих эдетат натрия. Однако композиции, содержащие пропилгаллат, так называемый "супер-антиоксидант", и смесь пропилгаллата с эдетатом натрия показали значительное повышение стабильности непадутанта.

Однако пропилгаллат запрещен к применению в пищевых продуктах для грудных детей и детей младшего возраста из-за его известной способности вызывать болезнь крови - метгемоглобинемию.

Обнаружена несовместимость с бисульфидом натрия и смесями бисульфида натрия, содержащими антиоксиданты. Начальная концентрация композиций непадутанта, как было установлено, составляла примерно 20% от заявленного содержания непадутанта (табл. 4).

Таблица 3

Содержание непадутанта в педиатрических композициях в растворе для перорального введения, содержащем разные количества антиоксидантов и их смесей, после хранения при 40°C/75% RH (в процентном отношении к начальному содержанию непадутанта)

Месяцы	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

Таблица 4

Содержание непадутанта в педиатрических композициях в растворе для перорального введения, содержащем разные количества антиоксидантов и их смесей, после хранения при 40°C/75% RH (в процентном отношении к начальному содержанию непадутанта)

Месяцы	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

Применение TPGS согласно настоящему изобретению решает все проблемы, связанные с композициями предшествующего уровня техники, особенно проблемы, связанные с трудностями солюбилизации непадутанта из-за его неустойчивости к окислению и необходимостью обеспечения приемлемых для детского населения органолептических характеристик композиций.

Цель сравнения влияния водорастворимых антиоксидантных добавок на основе витамина Е, выбранных из группы, состоящей из TPGS (витамин Е TPGS 1000 или D-альфа-

токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат), L-аскорбиновой кислоты DL-альфа-токоферол-фосфат калиевой соли и способных к диспергированию предварительно составленных добавок, таких как сухие смеси токоферолов (концентрация 30%) (витамин Е, тонко диспергированный в матрице модифицированного пищевого крахмала) и витамина Е в сухом виде (15%) (альфа-токоферол-ацетат, тонко диспергированный в матрице модифицированного пищевого крахмала), которые добавлялись в типичную фармацевтическую композицию, содержащую полисорбат (пример 2) для изучения динамики повышения стабильности растворенного непадутанта (табл. 5). В процессе упаковки и последующем процессе розлива деаэрация с использованием инертных газов, таких как азот или аргон, не проводилась.

Таблица 5

Извлечение непадутанта после хранения растворов при 40°C/75% RH

Композиции	Антиоксидант	Время [месяцы]	[%] извлеченного непадутанта
Пример 1 (композиция К)	Не использовался	0	100,0
		1	82,9
		2	70,3
Пример 2	TPGS 3 мг/мл	0	100,0
		1	94,4
		2	89,5
Пример 2	Сухая смесь токоферолов 30% 1,8 мг/мл	0	100,0
		1	93,2
		2	87,8
Пример 2	L-аскорбиновая кислота DL-альфа-токоферол-фосфат калиевая соль 2,3 мг/мл	0	100,0
		1	83,5
		2	77,3
Пример 2	Витамин Е в сухом виде 15% 3,9 мг/мл	0	100,0
		1	83,5
		2	77,1

Представляющее интерес повышение стабильности было достигнуто в случае использования TPGS.

Композиция с TPGS в качестве антиоксиданта неожиданно продемонстрировала высокую стабильность, что исключило необходимость добавления антиоксидантов, а также проведения процедуры деаэрации с использованием инертных газов.

Более того, равным образом неожиданно было установлено, что TPGS способен также функционировать как мощный и эффективный солюбилизатор непадутанта с обеспечением предпочтительных концентраций его в водных растворах (табл. 6).

Таблица 6

Растворимость непадутанта в водных растворах TPGS при 25°C

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

Следовательно, TPGS может использоваться в качестве солюбилизатора взамен полисорбата 80, что позволяет получить композицию в форме раствора с существенно улучшенным вкусом, даже без использования ароматизатора (пример 3).

Композиция, содержащая TPGS, показывает лучшую приемлемость с органолептической точки зрения.

Дегустация композиций двойным слепым методом проводилась шестью исследователями, которые оценивали качество вкуса по трем возможным атрибутам:

- \* - плохой: слегка неприятный вкус или горький вкус либо наличие неприятного послевкусия;
- \*\* - индифферентный: отсутствие приемлемого вкуса;
- \*\*\* - хороший: приятный вкус.

Таблица 7

Органолептическая оценка различных композиций непадутанта.

Композиция	Вкус	Органолептическая оценка
на основе полисорбата	нет	*
на основе полисорбата	да	**
на основе TPGS	да	***
на основе TPGS	нет	***

\* - плохой, \*\* - индифферентный, \*\*\* - хороший.

Стабильность композиций (табл. 8) может дополнительно повышаться за счет добавления хелатирующего агента (пример 4).

Таблица 8

Извлечение непадутанта после выдерживания раствора при 40°C/75% RH

Композиция	Солубилизатор	Хелатирующий Агент	Время [месяцы]	[%] извлечённого непадутанта
Пример 3	TPGS	не использовался	0	100,0
			1	95,7
			2	91,4
Пример 4	TPGS	динатрия эдетат	0	100,0
			1	99,2
			2	96,5

Предпочтительная композиция в форме водного раствора по настоящему изобретению содержит:

- a) от 0,01 до 1% мас./об. (т.е. от 0,1 до 10 мг/мл) непадутанта,
- b) от 0,1 до 20% мас./об. (т.е. от 1 до 200 мг/мл) TPGS,
- c) необязательно от 0,001 до 0,1% мас./об. (т. е. от 0,01 до 1 мг/мл) хелатирующего агента,
- d) один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Согласно настоящему изобретению жидкая фармацевтическая композиция для перорального введения содержит активный ингредиент непадутант в количестве от 0,01 до 1% мас./об., предпочтительно от 0,025 до 0,5% мас./об.

Композиция содержит TPGS в качестве солубилизатора и/или стабилизатора в количестве по меньшей мере 0,1% мас./об., предпочтительно от 0,1 до 20% мас./об., например от 0,5 до 5% мас./об.

В композиции массовое соотношение между непадутантом и солубилизатором TPGS составляет в диапазоне от 1:1 до 1:50, предпочтительно от 1:2 до 1:40, например в диапазоне от 1:4 до 1:30.

Композиция по настоящему изобретению может содержать хелатирующий агент, выбранный из группы этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), динатрий[(этилендинитрил)тетраацетат]дигидрата (динатрия эдетат) и динатрий[(этилендинитрил)тетраацетат]гидрокальция (эдетат кальция-натрия). Хелатирующий агент может присутствовать в композиции в количестве от 0,001 до 0,1% мас./об., предпочтительно от 0,005 до 0,05% или от 0,005 до 0,02% мас./об.

Могут присутствовать и другие фармацевтически приемлемые эксципиенты для применения в педиатрии, такие как подсластители (например, сахара, включая декстрозу), дополнительные солубилизирующие агенты (такие как поливинилпирролидон, натрий-карбоксиметилцеллюлоза) и консерванты (например, сорбиновая кислота и аскорбиновая кислота).

Примеры композиций по изобретению включают композиции, содержащие:

a) непадутант 0,40 мг/мл, TPGS 10,00 мг/мл, декстроза 400,00 мг/мл, сорбиновая кислота 1,00 мг/мл, натрий-карбоксиметилцеллюлоза 20,00 мг/мл, очищенная вода q.s. (лат. сколько потребуется) 1,0 мл.

b) непадутант 0,40 мг/мл, TPGS 10,00 мг/мл, динатрия эдетат 0,100 мг/мл, декстроза 400,00 мг/мл, сорбиновая кислота 1,00 мг/мл, натрий-карбоксиметилцеллюлоза 20,00 мг/мл, очищенная вода q.s. 1,0 мл.

c) непадутант 2,00 мг/мл, TPGS 10,00 мг/мл, динатрия эдетат 0,100 мг/мл, декстроза 400,00 мг/мл, сорбиновая кислота 1,00 мг/мл, натрий-карбоксиметилцеллюлоза 20,0 мг/мл, очищенная вода q.s. 1,0 мл.

Для введения этих композиций пациенту их можно добавлять в продукты для питания грудных детей, в частности в молоко, напитки или жидкое питание.

Композиция может вводиться в разовой (однократной) или многократной суточной дозе в зависимости от рекомендации врача для лечения желудочно-кишечного заболевания у новорожденных и грудных детей от рождения до одного года, предпочтительно от рождения до шести месяцев.

Настоящее изобретение относится также к способу приготовления фармацевтических композиций, таких как описанные выше, который предусматривает смешивание непадутанта с TPGS и необязательно с хелатирующим агентом и с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Некоторые примеры водных растворов, упакованных в соответствии с приведенной рецептурой, приводятся ниже.

### Примеры

Композиции, содержащие полисорбат 80 в качестве солубилизатора.

Пример 1 (сравнительный пример).

Композиция аналогична композиции, описанной в WO 2006045820, и была приготовлена в инертной атмосфере.

Готовили сухой премикс, состоящий из декстрозы, сорбиновой кислоты, натрий-карбоксиметилцеллюлозы и ароматизаторов. Этот премикс растворяли в очищенной воде (примерно 60% общего количества) при температуре 35-40°C при перемешивании и гомогенизации в специальной машине для смешивания.

Затем раствор охлаждали до температуры 20-25°C и добавляли полисорбат 80, непадутант и остаточное количество воды (40% общего количества) при встряхивании и гомогенизации в атмосфере инертного газа. Композицию вымешивали до получения прозрачного и гомогенного раствора.

Ингредиент	Количество [мг/мл]
Непадутант	0,40
Полисорбат 80	12,50
Декстроза	400,00
Сорбиновая кислота	1,00
Натрий-карбоксиметилцеллюлоза	20,00
Малиновый ароматизатор	0,035
Сливочный ароматизатор	0,015
Очищенная вода	q.s. 1,0 мл
Инертный газ	q.s.

Эта композиция соответствует также композиции К в табл. 2, 3 и 4.

Пример 2 (сравнительный пример).

Композиции, аналогичные композициям примера 1, дополнительно содержащие антиоксидант, приготавливали, как описано в примере 1. Присутствие антиоксиданта исключает необходимость проведения деаэрации с использованием инертного газа.

Готовили сухой премикс, состоящий из декстрозы, сорбиновой кислоты, натрий-карбоксиметилцеллюлозы и ароматизаторов. Этот премикс растворяли в очищенной воде (примерно 60% общего количества) при температуре 35-40°C при перемешивании и гомогенизации в специальной машине для смешивания.

Затем раствор охлаждали до температуры 20-25°C и добавляли к нему полисорбат 80 (антиоксидант), непадутант и остальное количество воды (40% общего количества) при перемешивании и гомогенизации. Композицию вымешивали до получения прозрачного и гомогенного раствора.

Используемый антиоксидант выбран из группы, включающей TPGS (витамин Е, полиэтиленгликоль 1000, сукцинат или витамин Е TPGS NF-класса (т.е. соответствующего по чистоте требованиям Национального фармакологического справочника (США)) - 3 мг/мл, L-аскорбиновая кислота DL-альфа-токоферол-фосфат калиевую соль - 2,3 мг/мл, витамин Е в сухом виде (до 15% СС) (альфа-токоферол ацетат, тонко диспергированный в матрице модифицированного пищевого крахмала) - 3,9 мг/мл, сухие смеси токоферолов до 30% (витамин Е, тонко диспергированный в матрице модифицированного пищевого крахмала) - 1,8 мг/мл.

Композиции, содержащие TPGS в качестве солюбилизатора.

Пример 3.

Настоящий пример иллюстрирует жидкую композицию, включающую водный раствор TPGS в качестве солюбилизатора для непадутанта. Эта композиция упаковывалась без деаэрации с использованием инертного газа.

Готовили сухой премикс, состоящий из декстрозы, сорбиновой кислоты и натрий-карбоксиметилцеллюлозы. Этот премикс растворяли в очищенной воде (примерно 60% общего количества) при температуре 35-40°C при перемешивании и гомогенизации в специальной машине для смешивания в атмосфере инертного газа.

Затем раствор охлаждали до температуры 20-25°C и добавляли к нему 20% мас./об. раствор TPGS, непадутант и остальное количество воды (40% общего количества) при перемешивании и гомогенизации. Композицию вымешивали до получения прозрачного и гомогенного раствора.

Ингредиент	Количество [мг/мл]
Непадутант	0,40
TPGS	10,00
Декстроза	400,00
Сорбиновая кислота	1,00
Натрий-карбоксиметилцеллюлоза	20,00
Очищенная вода	q.s. 1,0 мл

Пример 4.

Настоящий пример иллюстрирует жидкую композицию, включающую водный раствор TPGS в качестве солюбилизатора для непадутанта. Эта композиция упаковывалась без деаэрации с использованием инертного газа и дополнительно содержала динатрия эдетат в качестве хелатирующего агента.

Готовили сухой премикс, состоящий из декстрозы, сорбиновой кислоты и натрий-карбоксиметилцеллюлозы. Этот премикс растворяли в очищенной воде (примерно 60% общего количества) при температуре 35-40°C при перемешивании и гомогенизации в специальной машине для смешивания.

Затем раствор охлаждали до температуры 20-25°C и добавляли к нему 20% мас./об. раствор TPGS, динатрия эдетат, непадутант и остальное количество воды (40% общего количества) при перемешивании и гомогенизации в атмосфере инертного газа.

Композицию вымешивали до получения прозрачного и гомогенного раствора.



Ингредиент	Количество [мг/мл]
Непадутант	0,40
TPGS	10,00
Динатрия эдетат	0,10
Декстроза	400,00
Сорбиновая кислота	1,00
Натрий-карбоксиметилцеллюлоза	20,00
Очищенная вода	q.s. 1,0 мл

Пример 5.

Таким же способом, что и в примере 4, может быть приготовлена следующая композиция.

Ингредиент	Количество [мг/мл]
Непадутант	2,00
TPGS	10,00
Динатрия эдетат	0,10
Декстроза	400,00
Сорбиновая кислота	1,00
Натрий-карбоксиметилцеллюлоза	20,00
Очищенная вода	q.s. 1,0 мл

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкая водная фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая непадутант в качестве активного ингредиента, солюбилизующую добавку D- $\alpha$ -токоферилполиэтиленгликоль-1000-сукцината (TPGS) и хелатирующий агент.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой непадутант присутствует в количестве от 0,01 до 1% мас./об. общей композиции.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, в которой непадутант присутствует в количестве от 0,025 до 0,5% мас./об. общей композиции.

4. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пп.1-3, в которой TPGS присутствует в количестве по меньшей мере 0,1% мас./об. общей композиции.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, в которой TPGS присутствует в количестве от 0,1 до 20% мас./об. общей композиции.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, в которой TPGS присутствует в количестве от 0,5 до 5% мас./об. общей композиции.

7. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пп.1-6, в которой соотношение непадутанта и TPGS составляет от 1:1 до 1:50.

8. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пп.1-7, в которой соотношение непадутанта и TPGS составляет от 1:2 до 1:40.

9. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пп.1-8, в которой соотношение непадутанта и TPGS составляет от 1:4 до 1:30.

10. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пп.1-9, в которой хелатирующий агент выбран из группы ЭДТУ, динатрия эдетата и эдетата кальция-натрия.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, в которой хелатирующий агент присутствует в количестве от 0,001 до 0,1% мас./об. общей композиции.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, в которой хелатирующий агент присутствует в количестве от 0,005 до 0,05% мас./об. общей композиции.

13. Фармацевтическая композиция по п.11, в которой хелатирующий агент присутствует в количестве от 0,005 до 0,02% мас./об. общей композиции.

14. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пп.1-13, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как подсластители, консерванты или солюбилизаторы.

15. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пп.1-14, содержащая:

- a) от 0,01 до 1% мас./об. непадутанта;
- b) от 0,1 до 20% мас./об. TPGS;
- c) от 0,001 до 0,1% мас./об. хелатирующего агента;
- d) один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

16. Фармацевтическая композиция по п.14, выбранная из группы композиций, содержащих:

a) непадутант 0,40 мг/мл, TPGS 10,00 мг/мл, динатрия эдетат 0,100 мг/мл, декстрозу 400,00 мг/мл, сорбиновую кислоту 1,00 мг/мл, натрий-карбоксиметилцеллюлозу 20,00 мг/мл, очищенную воду q.s.1,0 мл;

b) непадутант 2,00 мг/мл, TPGS 10,00 мг/мл, динатрия эдетат 0,100 мг/мл, декстрозу 400,00 мг/мл, сорбиновую кислоту 1,00 мг/мл, натрий-карбоксиметилцеллюлозу 20,00 мг/мл, очищенную воду q.s.1,0 мл.

17. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пп.1-16 для применения в педиатрии при лечении новорожденных и грудных детей (молодых животных).

18. Фармацевтическая композиция по п.17 для применения в педиатрии для лечения желудочно-кишечных заболеваний.

19. Способ приготовления композиций по любому из предшествующих пп.1-18, включающий стадию, на которой непадутант смешивают с TPGS и с хелатирующим агентом.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2

---