РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 100763A

(51) A61K 31/445
A61K 9/00
A61K 9/08
A61K 47/48

(21) Заявителски № 100763
(22) Заявено на 01.08.1996
(24) Начало на действие на патента от:

Приоритетни данни

(31) 9402029 (32) 03.02.1994 (33) GB

(41) Публикувана заявка в бюлетин № 3 | 31.03.1997
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин № на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. , . , TW8 9EP BRENTFORD, MIDDLESEX , NEW HORIZONS COURT (GB) ;
(72) Изобретател(и):
LEONARD , Graham S . , CM19 5AW Harlow, Essex (GB) ; COOPER , DAVID . , HERTFORDSHIRE (GB) ;
(74) Представител по индустриална собственост:
Румяна Стефанова Слабова , 1124 София , ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № на PCT заявка:
PCT/ EP95/0 / 0319 , 30.01.1995
(87) № и дата на PCT публикация:
95/209 / 64 , 10.08.1995

(54) ОРАЛНИ ТЕЧНИ ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ,СЪДЪРЖАЩИ ПАРОКСЕТИН РЕЗИНАТ

(57) Оралните течни фармацевтични състави съдържат комплексното съединение пароксетин-амберлит IRP-88. Те намират приложение за лечение и профилактика на някои психични състояния.

11 претенции , 0

BG 100763A

01.08.96

A-598/96 - PC

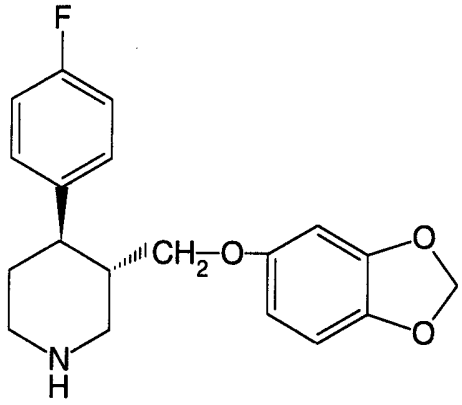
ОРАЛНИ ТЕЧНИ ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ СЪДЪРЖАЩИ ПАРОКСЕТИН РЕЗИНАТ

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Представеното изобретение се отнася до нови орални течни фармацевтични състави, съдържащи пароксетин резинат и до използуването на тези състави при лечението и/или профилактиката на някои заболявания.

ПРЕДШЕСТВУВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

В Патент на САЩ No. 4,007,196 са описани някои съединения, които притежават антидепресивно действие. Едно специфично съединение, споменато в този патент е известно като пароксетин и притежава следната формула:



Това съединение е одобрено за използуване в хуманната медицина и се продава в много страни в света като антидепресант.

Цялото количество от продавания досега пароксетин е под формата на таблети за поглъщане.

Много лекари са изразили желание за възможността да предписват течност за орално приемане, съдържаща пароксетин и дори някои от тях са приготвили своя собствена течна лекарствена форма, чрез надробяване на стандартните таблети и смесването им с вода. Обаче, този течен състав притежава много недостатъци, първият от които е, че пароксетинът е с много силно горчив вкус, който е силно осезаем при оралното приемане на течността и второ, такива течности за орално приемане притежават много слаба стабилност и могат да се съхраняват само няколко дни.

WO 91/13612 се отнася до продължително освобождаване на лекарствени форми, като се използуват състави, в които лекарството е комплексно свързано с йонообменна смола. Специфичната йонообменна смола, описана в тази публикувана патентна заявка е амберлит IRP-69 (Amberlite IRP-69).

Когато се използува амберлит IRP-69 за образуване на комплекс с пароксетин, е установено, че докато вкусът се маскира ефективно, от друга страна съставът притежава неприемливо ниска биоефективност в сравнение с таблетите.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Беше установено, че за получаването на стабилен комплекс с подобрен вкус с пароксетин може да се използува амберлит IRP-88, при което се постига приемлива биоактивност в сравнение със стандартните таблети за орално приемане.

Съответно, представеното изобретение дава орален течен фармацевтичен състав, включващ комплексното съединение пароксетин-амберлит IRP-88.

Амберлит IRP-88 се предлага и доставя от Rohm & Haas във фармацевтично приемлива степен на чистота.

Оралният течен фармацевтичен състав е приготвен съгласно стандартен метод, напр. чрез смесване на пароксетин с амберлит IRP-88 във водна среда. Съответно, амберлит IRP-88 и пароксетин са застъпени в отношение 1:1 до 2:1. Трябва да се отбележи, че по-добри максиращи вкуса свойства се получават при съотношение 2:1.

Могат да се прибавят и други фармацевтично приемливи ексципиенти, напр. сгъстители, като келтрол (Keltrol) и/или авицел (Avicel - по-специално Avicel CL 611); диспергиращи средства като пропиленгликол; задържащи влагата агенти като глицерол; подсладители като сорбитол и натриев захаринат, буфериращи агенти като лимонена киселина и натриев цитрат; консерванти като натриев бензоат и смеси от метилови и пропилови парахидроксибензоати, синтетични оцветители като F, D и C жълто No. 6 и оранжево жълто (Sunset Yellow); ароматизиращи агенти като „естествен портокал и/или лимон„ на фирма Живодан (Givaudan Natural Orange and/or Lemon) и антипенители като силиконови антипенители.

За предпочитане е количеството на буфериращите агенти да бъда така подбрано, че да дадат pH от 4 до 6. Най-добре е pH от 4.5 до 6.0.

Количеството използуван пароксетин се определя така, че в едничната доза да се съдържа терапевтично ефективно количество пароксетин. За предпочитане е единичната доза да съдържа от 10 до 100 мг пароксетин (измерен на основата на свободна база). По-предпочетени количества пароксетин в единичната доза са: 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг или 50 мг. Най-предпочетеното количество пароксетин в единичната доза е 20 мг. За предпочитане е обемът течност в единичната доза да бъде в границите от 5 до 20 мл, най-добре - 10 мл.

За предпочитане е използуваният в лекарствената форма пароксетин да бъде под формата на хидрохлорид полухидрат, който може да се получи съгласно методите, описани в Патент на САЩ No. 4,721,723.

Походящи методи за получаване на пароксетин включват споменатите в Патенти на САЩ 4,009,196; 4,902,801; 4,861,893 и 5,039,803 и в PCT/GB 93/00721.

Беше споменато, че пароксетин е особено полезен при лечението на депресия, но той може също така да бъде използуване при лечението на смесено безпокойство и депресия, маниакално натрапчиви смущения, паника, болка, пълнота, сенилна деменция, мигрена, булимия, анорексия, социална фобия и депресия, появяваща се от предменструално напрежение и постпубертет.

Следователно, представеното изобретение дава също така метод за лечение или профилактика на някое от гореспоменатите заболявания, който включва приемане от страдащия на ефективно или профилактично количество от орален течен фармацевтичен състав, включващ комплексното съединение пароксетин-амберлит IRP-88.

Освен това, представеното изобретение се отнася и до използуването на орален течен фармацевтичен състав, включващ комплексното съединение пароксетин-амберлит IRP-88 за изработването на лекарствена форма за лечение или профилактика на гореизброените заболявания.

Представеното изобретение дава и фармацевтичен състав за използуване при лечението или профилактика на горните заболявания, който включва комплексно съединение пароксетин-амберлит IRP-88, смесен с фармацевтично приемлив носител.

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Пример 1 Отношение на амберлит IRP-88 към пароксетин (1:1)

	мг/10 мл
Пароксетин хидрохлорид*	22.8
Амберлит IRP-88 (< 63 мкм)	22.8
Келтрол	40.0
Пропиленгликол	350.0
Глицерол	350.0
Сорбитол (70%)	4000.0
Лимонена киселина	15.0
Натриев цитрат	10.0

01.08.96

Натриев бензоат		10.0
Натриев захаринат		5.0
Оранжево жълто (Sunset Yellow)		0.5
Естествен портокал на Живодан		1.0
Естествен лимон на Живодан		2.0
Силиконов антипенител		20.0
Вода	до	10.0

Пример 2 Отношение на амберлит IRP към пароксетин (2:1)

	мг/10 мл
Пароксетин хидрохлорид (< 180 мкм)	22.8
Амберлит IRP-88 (< 200 меша)	40.0*
Авицел CL 611	300.0
Пропиленгликол	500.0
Глицерол	500.0
Сорбитол (70%)	4000.0
Лимонена киселина (безводна)	15.0
Натриев цитрат (дихидрат)	10.0
Метилпарахидроксибензоат	20.0
Пропилпарахидроксибензоат	6.0
Натриев захаринат	5.0
FD & C жълто No. 6	0.9
Естествен портокал на Живодан 74388-74	1.0 мкл
Естествен лимон на Живодан 74940-74	2.0 мкл
Силиконов антипенител 1510	20.0
Вода до	10.0

* на безводна база

01.08.96

Пример 3

Както дадения по-горе, но 40.0 мг се заместват с 300 мг Авицел CL 611.

Пример 4

Както дадения по-горе, но се използуват 15 мг Келтрол и 300 мг Авицел CL 611.

01.08.96

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Орален течен фармацевтичен състав, съдържащ комплексно съединение пароксетин - амберлит IRP-88.

2. Метод за получаване на фармацевтичен състав, както дефинирания в претенция 1, характеризиращ се с това, че включва смесване на пароксетин с амберлит IRP-88 във водна среда.

3. Метод, съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че моларното отношение на IRP-88 към пароксетин е 1:1 до 2:1.

4. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 1, към който се прибят една или повече от следните добавки: сгъстители, диспергиращи средства, влагозадържащи агенти, подсладители, буфериращи агенти, консерванти, изкуствени оцветители, ароматизиращи агенти и антипенители.

5. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 4, в който количеството буфериращи агенти се контролира така, че да даде pH от 4 до 6.

6. Фармацевтичен състав, съгласно една от претенциите 1, 4 или 5, който е под формата на единична доза.

7. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 6, в който количеството пароксетин в единичната доза е 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг или 50 мг.

8. Фармацевтичен състав, съгласно претенции 1 до 7, в който пароксетина е под формата на хидрохлорид полухидрат.

9. Метод за лечение или профилактика на смесено безпокойство и депресия, маниакално натрапчиви смущения, паника, болка, пълнота, сенилна деменция, мигрена, булимия, анорексия, социална фобия и депресия, появяваща се от предменструално напрежение и постпубертет, характеризиращ се с това, че включва приемането от страдащ, нуждаещ се от такава лекарствена форма, на ефективно или профилактично количество от орален течен фармацевтичен състав, като дефинирания в претенция 1, съгласно някоя от претенции от 1 и 4 до 8.

10. Използуването на орален течен фармацевтичен състав, като дефинирания в претенция 1, включващ комплексно съединение пароксетин-амберлит IRP-88 за

изработването на лекарство за лечение или профилактика на смесено безпокойство и депресия, маниакално натрапчиви смущения, паника, болка, пълнота, сенилна деменция, мигрена, булимия, анорексия, социална фобия и депресия, появяваща се от предменструално напрежение и постпубертет.

11. Фармацевтичен състав, като дефинирания в претенция 1 за използуване при лечението или профилактиката на безпокойство и депресия, маниакално натрапчиви смущения, паника, болка, пълнота, сенилна деменция, мигрена, булимия, анорексия, социална фобия и депресия, появяваща се от предменструално напрежение ипостпубертет.