

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **030298**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.07.31

(21) Номер заявки
201270717

(22) Дата подачи заявки
2012.09.12

(51) Int. Cl. *A61K 9/19* (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61K 31/525 (2006.01)
A61K 31/51 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ АТФ И КОМПЛЕКСА ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В И АТФ И КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В ВИДЕ ИНЪЕКЦИЙ

(31) 2011/08946

(32) 2011.09.12

(33) TR

(43) 2013.03.29

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ВОРЛД МЕДЫСЫНЕ ИЛАЧ
САНАЙИ ВЕ ТИДЖАРЕТ ЛИМИТЕД
ШИРКЕТИ (TR)**

(72) Изобретатель:
Раухсан Тахийеу (TR)

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) RU-C1-2080856
ТРИСВЕТОВА Е.Л. Гипертрофическая кардиомиопатия. Методические рекомендации. - Минск, 2008, с. 25, абзацы 7-8 сверху, "Инструкция по применению лекарственного средства для специалистов" "Рекомендации по назначению лекарственного препарата Кокарнит"

RU-C2-2423130
US-A1-20090215694
CN-A-101785780
EA-B1-007602

(57) Изобретение относится к области фармацевтической технологии, в частности к лиофилизированным препаратам аденозина трифосфата и комплекса витаминов группы В и препарату аденозина трифосфата и комплекса витаминов группы В в виде инъекций. Дополнительно, изобретение включает получение лиофилизированного препарата аденозина трифосфата и комплекса витаминов группы В и препарата аденозина трифосфата и комплекса витаминов группы В в виде инъекций.

B1

030298

030298

B1

Область технического применения

Настоящее изобретение относится к области фармацевтической технологии, в частности к лиофилизированным препаратам аденозина трифосфата и комплекса витаминов группы В и препарату аденозина трифосфата и комплекса витаминов группы В в виде инъекций. Дополнительно, данное изобретение включает получение лиофилизованного препарата аденозина трифосфата и комплекса витаминов группы В и препарата аденозина трифосфата и комплекса витаминов группы В в виде инъекций.

Предпосылки изобретения

Документ № WO 2006126663 содержит данные о совместном применении аденозина трифосфата и комплекса витаминов группы В для улучшения состояния при физическом и умственном утомлении. В настоящей заявке представлено описание аденозина трифосфата и комплекса витаминов группы В в традиционной лекарственной форме - в виде таблеток. При производстве таблеток с содержанием этих действующих веществ возникают проблемы, связанные со стабильностью готового продукта. Существует потребность в новом способе получения, который заменит производство таблеток с содержанием этих действующих веществ.

В документе № WO 2009066138 представлено описание стабильности комплекса витаминов группы В при добавлении стабилизатора. В данной заявке на патент упоминается о применении стабилизатора в процессе получения, однако в составе препарата отсутствует АТФ. Существует необходимость в новом способе получения, при применении которого не будет использоваться стабилизатор.

В документе № EP348688 представлено описание применения соединения, обладающего активностью витамина В₁, АТФ и жироподобного вещества с точкой плавления 20-90°C в лечении астенопии у людей. Настоящая заявка относится к лекарственной форме "таблетки". В соответствии с известной техникой данная комбинация в твердой лекарственной форме не является стабильной и, таким образом, существует потребность в новом способе получения.

Технические проблемы, на решение которых направлено настоящее изобретение

Некоторые комбинации из двух компонентов, которые включены в настоящее изобретение, использовались в ранее описанных техниках. Тем не менее, информация относительно комбинаций, содержащих все действующие вещества, о которых идет речь в настоящем изобретении, в одной стабильной лекарственной форме, отсутствует. В связи с этим существует потребность в стабильной форме препарата аденозина трифосфата и комплекса витаминов группы В и в способе получения, который обеспечит ее получение.

Описание изобретения

Мультивитаминные препараты нашли широкое применение во всем мире. Препарат с содержанием комплекса витаминов группы В содержит два или более витамина в твердой или кристаллической форме, необходимых для энергетического метаболизма. Эти препараты имеются в наличии на рынке в твердой лекарственной форме, как правило, в виде таблеток и желатиновых капсул.

Как хорошо известно, ряд мультивитаминных препаратов, содержавших в своем составе витамины группы В, в особенности лекарственные формы для парентерального применения, подвергаются распаду, вследствие чего снижается эффективность и появляются проблемы, связанные со стабильностью витамина В₁₂ и других витаминов. По истечении времени эффективность препарата в существенной степени снижается. В химических тестах и тестах на животных было продемонстрировано, что такая потеря эффективности происходит в результате химического распада, а не какого-либо маскирования либо аналогичного эффекта, обусловленного действием других витаминов. Одной из таких причин является то, что составляющие витаминного комплекса характеризуются светочувствительностью и подвержены окислению.

С целью обеспечить возможность того, чтобы пациент смог получать 100% от заявленного содержания вещества вплоть до окончания срока годности, вспомогательные вещества добавляют в количествах, превышающих требуемые. Добавление избытков в составе препарата компенсирует ожидаемый распад витаминов. Избыточное количество вещества, добавляемое с целью предотвращения потерь в результате распада, определяется как "избытки".

Для обеспечения стабильности аденозина трифосфата и комплекса витаминов группы В в комбинации, описанной в настоящем изобретении, существует потребность в способе получения, отличном от ранее использованных техник.

Весьма неожиданным является тот факт, что порошок, получаемый способом лиофилизации водного раствора, содержащего аденозина трифосфат либо соль или сольват аденозина трифосфата, комплекс витаминов группы В или его соли или сольваты соединений, входящих в состав комплекса, одно или несколько лиофилирующих средств и консервантов, является стабильным и эффективным.

При использовании способа получения в соответствии с настоящим изобретением:

повышается стабильность и растворимость порошка в сравнении с другими формами;

обеспечивается удаление воды без избыточного нагревания продукта, вследствие чего предотвращается распад витаминного комплекса;

обеспечивается возможность экстракции растворителем.

Растворение лиофилизированных фармацевтических компонентов в растворах-носителях (раство-

рах, представляющих собой среду для растворения) с целью их последующего применения приводит к появлению видимых и/или невидимых частиц в растворе.

Растворы для инъекций, содержащие в своем составе растворенные стерильные твердые вещества, предназначенные для парентерального применения, как минимум, не должны содержать видимые частицы при визуальном осмотре, и в целях обеспечения безопасности применения препарата у пациентов предпочтительно, чтобы раствор содержал как можно меньше невидимых частиц. В Кодексе лекарственных средств США (Фармакопея США, USP 34) представлено описание физических испытаний, которые проводятся для подсчета невидимых инородных частиц с определенными размерами, а также определены пределы содержания механических включений в однодозовых препаратах для инфузий и в препаратах для инъекций больших и малых объемов (USP 34, <788> Механические включения в препаратах для инъекций). Дополнительно следует отметить, что после растворения порошка в растворителе было выявлено, что такой лиофилизат содержит значительно меньшее количество невидимых частиц.

Лиофилизат, полученный в соответствии с настоящим изобретением, является в высшей степени стабильным, и свободно растворим в соответствующих растворителях.

Кроме того, при определении числа частиц по способу подсчета количества частиц в режиме светотени в соответствии с требованиями USP 34 (<788> Механические включения в препаратах для инъекций) было определено, что в каждом флаконе препарата для инъекций, содержащего в своем составе аденозина трифосфат и комплекс витаминов группы В, содержится менее 230 и, что более предпочтительно, менее 120 частиц с размерами, равными или более 10 мкм.

Промышленное применение изобретения

Настоящее изобретение представляет успешное решение вышеописанных технических проблем. При производстве препаратов в соответствии с настоящим изобретением отпадает потребность в затратах на добавление избытков вспомогательных веществ, используемых в ранее описанных техниках. Таким образом, разработан способ, являющийся более продуктивным с точки зрения получения.

Подробное описание сущности изобретения

В настоящем изобретении аденозина трифосфат предпочтительно используется в форме основной соли. В качестве примеров одноосновных солей можно привести соли натрия, калия, магния и кальция. При изоляции в кристаллической форме аденозина трифосфат и/или соль аденозина трифосфата может содержать различные количества растворителя. Из группы моногидрата, дигидрата, тригидрата и сесквигидрата аденозина трифосфата для настоящего изобретения предпочтительно выбрана соль динатрия аденозина трифосфат тригидрата. Консерванты, которые можно привести в качестве примера в рамках настоящего изобретения, могут быть выбраны из группы парабен - это могут быть метилпарабен, этилпарабен, бутилпарабен, гептилпарабен, пропилпарабен или смесь указанных веществ. В соответствии с настоящим изобретением в качестве консервантов используются метилпарабен и пропилпарабен.

В качестве одного или нескольких лиофилизирующих средств могут быть выбраны вещества из группы, в которую входят декстроза, гидроксипропил-бета-циклодекстрин, рафиноза, сорбитол, маннитол, глицин (без содержания пирогенов), трегалоза, сахароза, лактоза, гидроксиэтилкрахмал, эритрол, поливинилпирролидон, декстроза, метилцеллюлоза или смесь указанных веществ. В настоящем изобретении для применения в качестве лиофилизирующего средства выбран глицин. Выбранный в качестве примера комплекс витаминов группы В, о котором пойдет речь в рамках настоящего изобретения, состоит из двух или более компонентов из группы, в которую входят кокарбоксылаза, никотинамид, тиамин, рибофлавин и цианокобаламин. В настоящей разработке выбор был остановлен на следующих составляющих комплекса витаминов группы В: кокарбоксылаза, никотинамид и цианокобаламин либо их соли или сольваты. Согласно представленной разработке перед процедурой лиофилизации в растворе, полученном при растворении одного или более консервантов в воде, растворяют комплекс витаминов группы В либо соли или сольваты соединений, входящих в состав комплекса. После этого в полученном растворе растворяют аденозина трифосфат либо его соль или сольват и добавляют одно или несколько лиофилизирующих средств. Полученный раствор фильтруют для стерилизации, наполняют им флаконы и затем подвергают лиофилизации по известному способу.

В соответствии с настоящей разработкой препарат для инъекций с содержанием аденозина трифосфата и комплекса витаминов группы В может быть приготовлен посредством растворения лиофилизованного препарата, полученного по вышеописанному способу, в подходящем растворителе, например в физиологическом растворе, 5% водном растворе глюкозы либо в деминерализованной воде, предназначенной для инъекций, предпочтительно в растворе лидокаина. Согласно представленной разработке препарат для инъекций с содержанием аденозина трифосфата и комплекса витаминов группы В предпочтительно применять в виде внутривенных инъекций.

В соответствии с настоящей разработкой лиофилизированный препарат и препарат для инъекций с содержанием аденозина трифосфата и комплекса витаминов группы В содержит аденозина трифосфат и комплекс витаминов группы В в стандартной дозе, применяемой для лечения заболеваний по показаниям. Лиофилизированный препарат и препарат для инъекций с содержанием аденозина трифосфата и комплекса витаминов группы В, о которых идет речь в рамках настоящего изобретения, можно применять для лечения и профилактики всех заболеваний, которые можно лечить или предупредить при при-

менении входящих в их состав действующих веществ.

В частности, полученный в соответствии с настоящим изобретением лиофилизированный препарат и препарат для инъекций с содержанием аденозина трифосфата и комплекса витаминов группы В можно применять для лечения кардиомиопатии, миокардита и сердечных заболеваний.

Как правило, лиофилизированные препараты содержат аденозина трифосфат в количестве от 0,1 до 50 мг, комплекс витаминов группы В в количестве от 15 до 70 мг и предпочтительно, чтобы препарат содержал от 0,1 до 30 мг аденозина трифосфата и комплекс витаминов группы В в количестве от 15 до 50 мг. В соответствии с настоящим изобретением применение суточной дозы может осуществляться в различных дозах или посредством различных форм применения. Концентрация аденозина трифосфата и комплекса витаминов группы В в препарате для инъекций, описанном в настоящем изобретении, может изменяться в зависимости от способа применения.

Описание получения лиофилизированного препарата, содержащего в своем составе АТФ и комплекс витаминов группы В, представлено в примере ниже. Настоящее изобретение более подробно описано в нижеприведенных примерах.

Примеры

Получение лиофилизированного аденозина и комплекса витаминов группы В.

Пример 1.

К 0,68 мг воды для инъекций, нагретой до 80-85°C, прибавляют в потоке азота 0,8 мг метилпарабена и 0,3 мг пропилпарабена. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры. В охлажденном растворе парабенов по отдельности последовательно растворяют в потоке азота 12 мг никотинамида, 22 мг кокарбоксылазы гидрохлорида и 1 мг цианокобаламина. Затем в полученном растворе растворяют 15 мг динатрия аденозина трифосфата и 70 мг глицина при постоянном перемешивании и получают прозрачный раствор. Каждое действующее или вспомогательное вещество прибавляют к смеси только после полного растворения ранее добавленного действующего или вспомогательного вещества. Массу раствора регулируют до 0,95 мг посредством прибавления воды для инъекций. Значение pH полученного раствора должно быть в пределах 3-4,5. Полученный раствор фильтруют через стерильный мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм и наполняют им стеклянные флаконы. Наполненные флаконы неплотно закрывают и помещают в лиофилизатор для последующей лиофилизации (Optima/IMA/Toflon). Флаконы охлаждают до -45°C, а затем для высушивания температуру повышают под вакуумом до уровня от -20 до -5°C (0,1-0,5 мбар). После завершения основной процедуры высушивания температуру регулируют до 30°C, вакуум регулируют до 0,01 мбар и продолжают процедуру высушивания дополнительно 3 ч. В результате получают лиофилизированный препарат серовато-белого цвета, который легко растворяется в лидокаине, и получается прозрачный раствор.

Пример для сравнения.

Пример 2.

К 0,68 мг воды для инъекций, нагретой до 80-85°C, прибавляют в потоке азота 0,8 мг метилпарабена и 0,3 мг пропилпарабена. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры. В охлажденном растворе парабенов по отдельности последовательно растворяют в потоке азота 15 мг динатрия аденозина трифосфата, 12 мг никотинамида, 70 мг глицина, 22 мг кокарбоксылазы гидрохлорида и 1 мг цианокобаламина при постоянном перемешивании и получают прозрачный раствор. Каждое действующее или вспомогательное вещество прибавляют к смеси только после полного растворения ранее добавленного действующего или вспомогательного вещества.

Массу раствора регулируют до 0,95 мг посредством прибавления воды для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерильный мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм и наполняют им стеклянные флаконы. Наполненные флаконы неплотно закрывают и помещают в лиофилизатор для последующей лиофилизации (Optima/IMA/Toflon). Флаконы охлаждают до -45°C, а затем для высушивания температуру повышают под вакуумом до уровня от -20 до -5°C (0,1-0,5 мбар). После завершения основной процедуры высушивания температуру регулируют до 30°C, вакуум регулируют до 0,01 мбар и продолжают процедуру высушивания дополнительно 3 ч. В результате получают лиофилизированный препарат серовато-белого цвета.

Подсчет количества частиц в режиме светотени.

Подсчет количества частиц в каждом флаконе с растворами, приготовленными по способам, описание которых приведено в примерах 1 и 2, проводили по способу подсчета количества частиц в режиме светотени в соответствии с требованиями USP 34 (<788> Механические включения в препаратах для инъекций). Число инородных частиц с размерами 10 мкм и более приведено в таблице. Как следует из таблицы, в растворах, приготовленных из продуктов, полученных в соответствии с настоящим изобретением (пример 1), в каждом флаконе обнаруживается меньшее число невидимых частиц (с размерами 10 мкм и более) в сравнении с числом невидимых частиц в препаратах (пример 2), приготовленных по способам, отличным от способа, описанного в настоящем изобретении.

Пример 1	Пример 2
а) Растворение консервантов;	а) Растворение консервантов,
б) Растворение комплекса витаминов группы В в растворе, приготовленном на этапе <i>a</i> ;	б) Растворение аденозина трифосфата, комплекса витаминов группы В и лиофилизирующего средства в растворе, приготовленном на этапе <i>a</i>
в) Растворение аденозина трифосфата в растворе, приготовленном на этапе <i>b</i> ;	
г) Растворение лиофилизирующего средства в растворе, приготовленном на этапе <i>c</i>	
Частиц/флакон ≥ 10 мкм	Частиц/флакон ≥ 10 мкм
101	280

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ получения лиофилизированного порошка, содержащего в своем составе аденозина трифосфат либо соль или сольват аденозина трифосфата и комплекс витаминов группы В либо соли или сольваты соединений, входящих в состав комплекса, отличающийся тем, что он включает этап, на котором лиофилизируют раствор, содержащий аденозина трифосфат либо соль или сольват аденозина трифосфата, комплекс витаминов группы В либо соли или сольваты соединений, входящих в состав данного комплекса, одно или несколько лиофилизирующих средств, а также один или несколько консервантов, причем способ включает в последовательном порядке нижеуказанные этапы до процесса лиофилизации, на которых:

- растворяют 0,1-0,4% метилпарабена и 0,05-0,1% пропилпарабена в воде;
- последовательно растворяют 10-12% никотинамида, 26-30% кокарбоксилазы HCl и 0,1-0,4% цианокобаламина в растворе, приготовленном на этапе (а);
- растворяют 4-7% аденозина трифосфата или его соли или сольвата в растворе, приготовленном на этапе (б);
- растворяют 45-75% глицина в растворе, приготовленном на этапе (с).

