

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **65792 B1**



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(51) Int.Cl.

A 61 K 9/08 (2006.01)

A 61 K 31/55 (2006.01)

A 61 P 25/32 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 P 25/18 (2006.01)

A 61 P 25/16 (2006.01)

A 61 P 25/02 (2006.01)

A 61 K 47/22 (2006.01)

A 61 K 47/14 (2006.01)

(21) Заявителски № 106534

(22) Заявено на 20.03.2002

(24) Начало на действие
на патента от: 16.10.2000

Приоритетни данни

(31) 99203512.1 (32) 26.10.1999 (33) EP

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 12 на 29.12.2002

(45) Отпечатано на 30.12.2009

(46) Публикувано в бюлетин № 12
на 30.12.2009

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

**JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.,
2340 BEERSE, TURNHOUTSEWEG 30 (BE)**

(72) Изобретател(и):

**Marc Karel Jozef Francois
Tony Mathilde Jozef Kempen
Eddy Andre Josee De Proost
Beerse (BE)**

(74) Представител по индустриална
собственост:

**Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3**

(86) № и дата на РСТ заявка:

РСТ/EP00/10203, 16.10.2000

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO2001/030318, 03.05.2001

(54) **РАЗТВОР ЗА ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ, СЪДЪРЖАЩ ГАЛАНТАМИН И ПОДСЛАДИТЕЛ**

(57) Изобретението се отнася до разтвор за перорално приложение, съдържащ галантамин или негова фармацевтично приемлива присъединителна сол и подсладител, както и до неговото използване и до метод за получаването му.

11 претенции

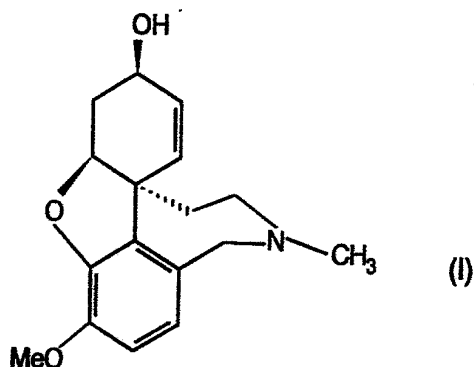
BG 65792 B1

(54) РАЗТВОР ЗА ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ, СЪДЪРЖАЩ ГАЛАНТАМИН И ПОДСЛАДИТЕЛ**Област на техниката**

Изобретението се отнася до разтвор за перорално приложение, съдържащ галантамин или негова фармацевтично приемлива присъединителна сол; до използването му и до метода за получаването му.

Предшестващо състояние на техниката

Галантамин (I), третичен алкалоид, е изолиран от луковицата на кавказки кокичета *Galanthus woronowii* (Proscurnina, N. F. Yakoleva, A. P. 1952, "Алкалоиди на *Galanthus woronowii*. II. Изолиране на нов алкалоид, (на руски) "Журнал общей химии", 22, 1899-1902). Той е изолиран и от обикновеното кокиче *Galanthus nivalis* (Boit, 1954).



Химичното наименование на галантамин е [4aS-(4aалфа, 6бета, 8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-хексахидро-3-метокси-11-метил-6H-бензофуоро[3a,3,2-ef][2]бензазепин-6-ол; както основното съединение, така и хидробромидът му, са лявовъртящи. Галантамин е добре известен инхибитор на ацетилхолинестераза, който е активен по отношение на никотинови клетъчни рецептори, но не и по отношение на мускаринови клетъчни рецептори. Той е способен да премине кръвноомозъчната бариера у хора и не дава сериозни странични ефекти в терапевтично ефективни дози.

Галантаминът се използва широко като средство за декураризация в анестезиращата практика в Страните от източния блок (виж, об-

зор от Пасков, 1986) и експериментално на Запад (виж, Bretagne и Valetta, 1965; Wislicki, 1967; Consanitis, 1971).

Галантаминът се продава от Waldheim (Sanochemia Gruppe) като Nivalin® в Германия и Австрия от 1970 година за индикации като лицева невралгия.

Използването на галантамин или на негов аналог, или на негова фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол за получаването на лекарство за лечение на Алцхаймерова деменция (АД) и сродни деменции е описано в EP-0,236,684 (US 4,663,318). Този патент принципно описва течни галантаминови дозирани форми и по-специално суспензии или разтвори за перорално приложение във воден етанол.

В EP 0,449,247 принципно са описани разтвори или суспензии на галантамин или на негова фармацевтично приемлива присъединителна сол, в органична или неорганична среда, такава като масла или вода, за лечение на алкохолизъм. В WO 1994/016708 най-общо са описани същите състави за лечение на никотинова зависимост.

В WO 1997/026887 са описани очни, перорални или парентерални водни разтвори, съдържащи галантамин или негова фармацевтично приемлива присъединителна сол, за лечението на глаукома, трисомия или миастения гравис. Тези течни дозирани форми са описани само принципно.

Пероралното приложение на течна галантаминова дозирана форма предлага атрактивен начин за лечение на болни, страдащи от болестта на Алцхаймер и сродни деменции, смесена (на Алцхаймер и съдова) деменция, слабо нарушение на познавателната способност, Леви Боди деменция, болест на Паркинсон, шизофрения, артритни смущения, синдром на хронична умора, лицева невралгия, смущения, свързани с дефицит на внимание, обструктивна сънна апнея, постоянна умора след пътуване със самолет, алкохолна зависимост, никотинова зависимост, мания, трисомия, миастения гравис, синдром на Итън-Ламберт. Изобретението се отнася още и до метод за третиране на топлокръвни животни, страдащи от болестта на Алцхаймер и сродни деменции, съдова деменция, смесена (на Алцхаймер и съдова) деменция, слабо нарушение на познавателната способност, Леви Боди деменция, болест на Паркинсон, шизофрения,

артритни смущения, синдром на хронична умора, лицева невралгия, смущения, свързани с дефицит на внимание, обструктивна сънна апнея, постоянна умора след пътуване със самолет, алкохолна зависимост, никотинова зависимост, мания, трисомия, миастения гравис, синдром на Итън-Ламберт, поради лесното приложение. Твърди перорални дозирани форми, такива като таблетки или капсули, не са най-подходящите дозирани форми за лечение на изброените състояния, тъй като тяхното прилагане може да бъде проблематично (затруднения или невъзможност за преглъщане). Пероралното приложение се предпочита пред парентералното, тъй като последното е неудобно и болезнено и трудно се приема от болните.

Техническа същност на изобретението

И така, изобретението се отнася до разтвор за перорално приложение, съдържащ галантамин или негова фармацевтично приемлива присъединителна сол, характеризиращ се с това, че съдържа от 0.005 до 3 % (т./об.) подсладител.

Когато е разтворен във водна среда, галантаминът има леко неприятен вкус. Изненадващо, този неприятен вкус изцяло се маскира чрез включване на подсладител от 0.005 до 3 % (т./об.; тегло на база общия обем на лекарствена форма), за предпочитане от 0.01 до 1 % (т./об.), още по-добре от 0.01 до 0.1 % (т./об.) и в най-добрия случай е 0.05 % (т./об.). Впоследствие не са необходими допълнителни вкусови вещества. Подходящи подсладители са, за предпочитане, по-силни подсладители, т.е., средства с по-голяма подслаждаща способност в сравнение със захароза (например, най-малко 10 пъти по-сладки от захароза). Към подходящите интензивни подсладители се отнасят аспартам, захарин, натриев, калиев или калциев захарин, ацесулфам калий, сукралоза, алитам, цикламат, неомат, неохесперидин дихидрохалкон или смеси от тях, тауматин, палатинит, стевииосид и ребаудиосид, като се предпочита натриев захарин.

Галантаминът или негова фармацевтично приемлива присъединителна сол, разтворени във водна среда, са най-стабилни в слабо кисела среда (pH = ± 5), като се разлагат в кисела и алкална среда.

За търговски цели, разтворите за перорално приложение често се наливат в стъклени контейнери. Известно явление е, че стъклото може да извлече хидроксидни йони, като по този начин влияе върху pH и евентуално, върху стабилността на неговото съдържание. Обща практика е да се осигури стабилно pH чрез включване на буфериращи средства в лекарствените форми и поспециално, когато ги опаковат в необработени стъклени контейнери. Но, с включването на допълнителни ексципиенти във формата се повишава риска от взаимодействия между лекарството и ексципиентите или между самите ексципиенти. Освен това, се повишава риска от неблагоприятни странични ефекти върху болните, приемащи лекарството. От търговска гледна точка, това повишава стойността на крайния продукт.

Когато се налива в кехлибарени стъклени бутилки тип III, съгласно USP (фармакопея на САЩ), е доказано, че pH на настоящия разтвор за перорално приложение остава в границите на предпочитания срок на съхранение (pH 4-8), без да се включват буфериращи средства. Така, по-голямата част от течния носител от разтвора съгласно изобретението е обикновен воден разтвор, т.е., небуфериран воден разтвор.

Терминът "по-голяма част от течния носител" означава значителна част от разтвора, за предпочитане в границите от около 70 до около 99 % (т./т.; теглото е по отношение на общото тегло на формата), още по-добре, в границите от около 80 до около 99 (т./т.). Водата, която съставлява по-голямата част от течния носител, е за предпочитане пречистена или деминерализирана, като се предпочита пречистената вода.

Чрез добавяне на подходящи фармацевтично приемливи киселини или основи, pH на разтвора съгласно изобретението може да се регулира в границите от 4 до 8, за предпочитане от 4 до 6, по-добре от 5 до 6 и в най-добрия случай pH е 5. Към подходящите фармацевтично приемливи киселини се отнасят неорганични киселини, като халоводородна, например, хлороводородна или бромоводородна, сярна, азотна, фосфорна и други подобни киселини или органични киселини, като например, оцетна, пропанова, хидроксиоцетна, млечна, оксалова, малонова, пирогроздена, янтарна, малеинова, фумарова, ябълчна, винена, лимонена, аскорбинова и дру-

ги подобни. Подходящи основи са органични и неорганични такива, като например, амониев ацетат, амоняк, хидроксида на алкални или алкалоземни метали, натриев карбонат, натриев бикарбонат, натриев фосфат и други подобни. 5

За да се удължи срока за съхранение на разтвора съгласно изобретението, който е възможно да се използва многократно, може да се предотврати развитието на микроорганизми, като бактерии, дрожди и фунги, в лекарствената форма чрез добавяне на един или повече консерванти, фармацевтично приемливи консерванти са кватернерни амониеви соли, като лауралкониев хлорид, бензалкониев хлорид, бензодециниев хлорид, цетилипиридиев хлорид, цетримид, домифенбромид; алкохоли, такива като бензилов алкохол, хлоробутанол, о-крезол, хлорокрезол, фенол, фенилетилов алкохол, органични киселини или техни соли, или техни производни, като бензоена киселина, натриев бензоат, сорбинова киселина, калиев сорбат, парабени, такива като метилпарахидроксибензоат или пропилпарахидроксибензоат, водни консерванти; фенилживачен нитрат, -борат, -ацетат; хлорохексидиндиацетат, -диглюконат. Лекарствената форма може да съдържа и антиоксиданти, такива като например, натриев метабисулфит, натриев бисулфит, натриев сулфит, натриев тиосулфат, аскорбинова киселина или комплексообразуватели, като ЕДТА, лимонена киселина, винена киселина, натриев хексаметафосфат и други. Концентрацията на консерванта ще бъде в границите от 0 до 2% (т./т.), в зависимост от конкретния използван консервант. За предпочитане, консервантите в състава съгласно изобретението са парабенови, по-специално смес от метилпарахидроксибензоат и пропилпарахидроксибензоат. Концентрацията на антиоксидантите обикновено възлиза на до 0.2% (т./об.), а количеството на комплексообразувателите е до 3% (т./об.). 40

Независимо от това, че не се изисква вкусово вещество, което да маскира неприятния вкус на галантамин в настоящия разтвор, към обекта съгласно изобретението могат, по желание, да се добавят едно или повече вкусови вещества, за да подобрят неговия вкус. Подходящи вкусови вещества са плодови аромати, като черешов, малинов, касисов или ягодов аромат или по-силни аромати, такива като аромат на шоколадов карамел, свеж ментов аромат, фантазиен аромат 45

и други подобни. Предпочита се използването на комбинации от аромати. Общата концентрация на вкусовите вещества може да бъде в границите от 0.01 до 0.5%, за предпочитане от 0.03 до 0.2% и най-добре от 0.05 до 0.1%.

Разтворът за перорално приложение съгласно изобретението може, по желание, да включва и регулатори на вискозитета, като например, алкилцелулози, като метилцелулоза; хидроксиалкилцелулози, като хидроксиметилцелулоза, хидроксиетилцелулоза, хидроксипропилцелулоза и хидроксибутилцелулоза; хидроксиалкилалкилцелулози, като хидроксиетилметилцелулоза и хидроксипропилметилцелулоза; карбоксиалкилцелулози, като карбоксиметилцелулоза; алкалнометални соли на карбоксиалкилцелулози, като натриева карбоксиметилцелулоза; карбоксиалкилалкилцелулози, като карбоксиметилетилцелулоза; карбоксиалкилцелулозни естери; нишестета; пектини, като натриев карбоксиметиламилопектин; хитинови производни, като хитозан; ди-, олиго- и полизахариди, като трехалоза, циклодекстрини и техни производни, алгинова киселина, нейни алкалнометални и амониеви соли, карагенини, галактоманани, траганти, агар-агар, гумиарабика, гуарова гума и ксантанова гума; полиакрилови киселини и техни соли; полиметакрилови киселини, техни соли и естери, метакрилатни съполимери; поливинилалкохол; поливинилпиролidon или негови съполимери; полиалкиленоксиди, такива като полиетиленоксид и полипропиленоксид и съполимери на етиленоксид и пропиленоксид.

Интересен състав съгласно изобретението има тегловно съдържание по отношение на общия обем на състава:

галантамин или негова фармацевтично приемлива присъединителна	
сол	0.1 до 2%
консервант(и)	0 до 2%
силен подсладител	0.005 до 3%
киселина или основа	q.s.* ad pH 4-8
пречистена вода	q.s.* ad 100%

*q.s. ad означава quantum satis ad (лат.) или колкото е необходимо до.

Изобретението се отнася и до метод за получаване на разтвор за перорално приложение съгласно изобретението, включващ етапите:

- смесване на галантамин или на негова

фармацевтично приемлива присъединителна сол, силен подсладител, по желание, на други фармацевтично приемливи ексципиенти и на по-голяма част от течния носител до пълно разтваряне;

- по желание, довеждане на рН на получения разтвор до рН 4-8;

- разреждане на получения разтвор до желанния краен обем с пречистена вода.

Горният обобщен начин за получаване на разтвор за перорално приложение съгласно изобретението може да се модифицира от специалиста в областта, например, чрез добавяне на определени ингредиенты в етапи, които са различни от тези, посочени по-горе. Така например, силният подсладител може първоначално да се разтвори, след което се разтваря галантаминът.

Друг аспект на изобретението се отнася до използването на горния състав (форма) като лекарство, по-специално до използването му за производство на лекарство за лечение на болни, страдащи от болестта на Алцхаймер и сродни деменции, съдова деменция, смесена (на Алцхаймер и съдова) деменция, слабо нарушение на познавателната способност, Леви Боди деменция, болест на Паркинсон, шизофрения, артритни смущения, синдром на хронична умора, лицева невралгия, смущения, свързани с дефицит на внимание, обструктивна сънна апнея, постоянна умора след пътуване със самолет, алкохолна зависимост, никотинова зависимост, мания, трисомия, миастения гравис, синдром на Итън-Ламберт. Изобретението се отнася още и до метод за лечение на топлокръвни животни, страдащи от болестта на Алцхаймер и сродни деменции, съдова деменция, смесена (на Алцхаймер и съдова) деменция, слабо нарушение на познавателната способност, Леви Боди деменция, болест на Паркинсон, шизофрения, артритни смущения, синдром на хронична умора, лицева невралгия, смущения, свързани с дефицит на внимание, обструктивна сънна апнея, постоянна умора след пътуване със самолет, алкохолна зависимост, никотинова зависимост, мания, трисомия, миастения гравис, синдром на Итън-Ламберт, чрез прилагане към изброените топлокръвни животни на терапевтично ефективно количество от разтвор за перорално приложение съгласно изобретението.

Необходимата дневна доза галантамин или негова фармацевтично приемлива присъедини-

телна сол, количеството за единична доза и честотата на дозиране варират в зависимост от вида на лекуваното състояние, остротата на състоянието и от болния, подлежащ на лечение. Дневната доза може да бъде в границите от 5 до 1000 mg, за предпочитане от 5 до 45 mg, по-добре от 10 до 35 mg и в най-добрия случай от 15 до 25 mg.

Примери за изпълнение на изобретението

10 Експериментална част

(а) Състав

галантамин хидробромид	5.124 mg (4 mg галантамина тамина основа)
метилпарахидроксибензоат	1.800 mg
пропилпарахидроксибензоат	0.200 mg
натриев захарин дихидрат	0.500 mg
натриев хидроксид	q.s.* ad рН 4.9-5.1
пречистена вода	q.s.* ad 1.0 ml.

* q.s. ad означава quantum satis ad (лат.) или колкото е необходимо до.

(b) Получаване на партида от 300 l

150 l пречистена вода се прехвърлят в обработващо устройство за течности от неръждаема стомана и се загряват до 45-50°C, при разбъркване. Добавят се метилпарахидроксибензоат (0.54 kg) и пропилпарахидроксибензоат (0.06 kg) и получената смес се разбърква до пълно разтваряне. Добавят се 135 l пречистена вода и всичко се разбърква до хомогенизиране, след което се охлажда до 20-30°C. Добавя се галантамин хидробромид и сместа се разбърква до пълно разтваряне. Добавя се натриев захарин дихидрат и всичко се разбърква до пълно разтваряне. Добавя се 0.1 N воден разтвор на натриев хидроксид, за да се регулира рН на разтвора до 4.9-5.1. Добавя се пречистена вода, за да се доведе общият обем до 300 l, при разбъркване до хомогенизиране. Крайният разтвор се филтрува през 25 microm полипропиленов филтър.

(c) Стабилност на воден разтвор на галантамин хидробромид като функция от рН

Воден разтвор на галантамин хидробромид 10 mg/ml се съхранява в кисели, неутрални и алкални условия при 80°C в продължение на 1 до 24 h. След това, разтворите се анализират с помощта на ВЕТХ (високоефективна течна

хроматография) за наличие на продукти на разграждане. В таблицата по-долу са дадени получените резултати.

среда	съхранение	съединения на разграждане
киселина (1N HCl)	1 час	18.4%
неутрална (вода рН 5.2)	24 часа	не се наблюдава разграждане
алкална (1N NaOH)	24 часа	0.2%

Галантамин хидробромидът се запазва стабилен във водна среда с рН 5.2, докато в кисела и алкална среда се разгражда.

(d) изследване на стабилността на рН на разтвора съгласно изобретението след наливане в стъклени бутилки

Разтворът на галантамин хидробромид,

както е описан в точка (а) се налива в 100-милилитрови кехлибарени стъклени бутилки тип III, съгласно USP и се съхранява при различни условия. рН на разтвора се определя след предварително зададени интервали от време. Таблицата по-долу дава представа за получените стойности на рН при различни условия.

условия на съхранение	време (месеца)	рН
4°C	3	5.5
25°C/60% RH*	1	5.5
	3	5.6
	6	5.7
	9	5.5
	12	5.6
30°C/≤40% RH	3	5.6
	6	5.7
	9	5.6
	12	5.6
40°C	1	5.7
	3	5.6
	6	5.6
50°C	1	5.7
	3	5.6
при светлина	0.3 дни	5.5

RH* = относителна влажност

Патентни претенции

1. Перорален разтвор, съдържащ галантамин или негова фармацевтично приемлива присъединителна сол, характеризира се с това, че съдържа от 0.005 до 3% (т/об) подсладящо средство и че по-голямата част от течния носител е водна.

2. Перорален разтвор съгласно претенция 1, характеризира се с това, че подсладящото средство е силен подсладител.

3. Перорален разтвор съгласно претенция 1 или 2, характеризира се с това, че по-голямата част от течния носител е небуфериран воден разтвор.

4. Перорален разтвор съгласно претенция 1, 2 или 3, характеризира се с това, че фармацевтично приемливата присъединителна сол на галантамина е галантамин хидробромид.

5. Перорален разтвор съгласно претенция 1 или 2, характеризира се с това, че концентрацията на подсладящото средство е от 0.01 до 1% (т/об).

6. Перорален разтвор съгласно претенция 5, характеризира се с това, че подсладящото средство е натриев захарин дихидрат.

7. Перорален разтвор съгласно претенция 1, характеризира се с това, че рН на разтвора се регулира в интервала от 4 до 8.

8. Перорален разтвор съгласно претенция 5, характеризира се с това, че има следният състав:

галантамин хидробромид	5.124 mg
метилпарахидроксибензоат	1.800 mg
пропилпарахидроксибензоат	0.200 mg
натриев захарин дихидрат	0.500 mg

натриев хидроксид

колкото е необходимо до рН 4.9-5.1

пречистена вода

колкото е необходимо до 1.0 ml.

9. Перорален разтвор съгласно претенция 1 за използване като лекарство.

10. Използване на перорален разтвор, както е определен в претенция 1, за производство на лекарство за лечение на болни, страдащи от болестта на Алцхаймер и сродна деменция, васкуларна деменция, смесена (Алцхаймерова и васкуларна) деменция, слабо нарушение в познавателната способност (MCI), Леви Боди деменция (LBD), болест на Паркинсон, шизофрения, артритни нарушения, синдром на хронична умора, невралгия на лицевия нерв, нарушения, свързани с дефицит на внимание, обструктивна сънна апнея, отпадналост след продължително пътуване със самолет, алкохолна зависимост, никотинова зависимост, мания, трисомия, миастения гравис, синдром на Итън-Ламберт.

11. Метод за получаване на перорален разтвор, както е определен в претенция 1, характеризира се с това, че включва следващите етапи:

- смесване на галантамин или негова фармацевтично приемлива присъединителна сол, силен подсладител, по желание други фармацевтично приемливи ексципиенти и в по-голямата си част течен носител до пълно разтваряне;
- по желание, регулиране на рН на получения разтвор до рН 4-8;
- разреждане на получения разтвор до желания краен обем с пречистена вода.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: К. Аничина

Пор. № 65712

Тираж: 40 СР