



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2002117649/15, 28.11.2000
(24) Дата начала действия патента: 28.11.2000
(30) Приоритет: 03.12.1999 GB 9928578.8
(43) Дата публикации заявки: 27.01.2004
(45) Опубликовано: 10.07.2005 Бюл. № 19
(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2110517 C1, 10.05.1998. WO 91/18897 A1, 12.12.1991. US 5466699 A, 14.11.1995. EP 0636623 A1, 01.02.1995. WO 97/06162 A1, 20.02.1997.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 03.07.2002
(86) Заявка РСТ: GB 00/04528 (28.11.2000)
(87) Публикация РСТ: WO 01/39772 (07.06.2001)
Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):
ДЕРН Алан Рой (GB),
УИЛЬЯМСОН Сара Луиз (GB),
САММЕРЗ Саймон Джон (GB),
КУМБЕР Тревор Джон (GB)
(73) Патентообладатель(ли):
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ЗОЛМИТРИПТАН

(57) Реферат:
Фармацевтическая композиция для интраназального введения содержит агонист 5HT₁-рецептора - золмитриптан и фармацевтически приемлемый носитель. Композиция имеет рН ниже 6,0. Композиция применима для лечения мигрени и

родственных нарушений. Композиция имеет улучшенную стабильность при хранении и обеспечивает эффективное облегчение для пациентов, страдающих от мигрени. 7 н. и 4 з.п. ф-лы, 2 табл.

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 255 736** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/422, 31/4045, 9/08,**
A 61 P 25/06

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2002117649/15, 28.11.2000**

(24) Effective date for property rights: **28.11.2000**

(30) Priority: **03.12.1999 GB 9928578.8**

(43) Application published: **27.01.2004**

(45) Date of publication: **10.07.2005 Bull. 19**

(85) Commencement of national phase: **03.07.2002**

(86) PCT application:
GB 00/04528 (28.11.2000)

(87) PCT publication:
WO 01/39772 (07.06.2001)

Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

DERN Alan Roj (GB),
UIL'JaMSON Sara Luiz (GB),
SAMMERZ Sajmon Dzhon (GB),
KUMBER Trevor Dzhon (GB)

(73) Proprietor(s):

ASTRAZENEKA AB (SE)

(54) **ZOLMITRIPTAN-CONTAINING PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to pharmaceutical composition for intranasal administration contains zolmitriptan that is agonist of 5-HT₁-receptor and pharmaceutically acceptable carrier. The composition has pH value less 6.0. The

composition can be used for treatment of migraine and related disorders. The composition shows the improved stability in storage and provides effective relief for patients suffering with migraine.

EFFECT: improved and valuable medicinal properties of composition.

11 cl, 1 tbl, 9 ex

Данное изобретение относится к новым фармацевтическим композициям, их получению и их применению в лечении заболевания. В частности, данное изобретение относится к фармацевтическим композициям лекарственного средства против мигрени золмитриптана для введения в нос.

Золмитриптан имеет химическое название (S)-4-[[3-[2-(диметиламино)этил]-1Н-индол-5-ил]метил]-2-оксазолидинон. Золмитриптан является избирательным агонистом 5HT₁-рецептора. 5HT₁-рецептор опосредует вазоконстрикцию и таким образом модифицирует кровоток к каротидному сосудистому ложу. Агонисты 5HT₁-рецептора полезны в лечении (в том числе профилактике) патологических состояний, в которых обнаруживается вазоконстрикция в каротидном сосудистом ложе, например мигрени, повторяющейся тяжелой монолатеральной, орбитотемпоральной головной боли, и головной боли, связанной с сосудистыми нарушениями, далее совокупно называемых "мигренью". Золмитриптан был разработан для неотложного лечения мигрени в форме таблетки 2,5 мг и 5 мг, предназначенной для приема максимально 15 мг в день.

Хотя золмитриптан является успешным лекарственным средством, приносящим значительное облегчение страдающим от мигрени, существует продолжающаяся потребность в альтернативных способах для прямого лечения мигрени и профилактического лечения мигрени. В частности, пациенты, страдающие от мигрени или приступа мигрени, нуждаются в быстром ослаблении их страдания.

Золмитриптан является членом класса лекарственных средств, известных как триптаны, например суматриптан, наратриптан и ризатриптан, которые прописывают для лечения мигрени. Лидирующим в продаже является суматриптан, который продавался в качестве пероральной композиции. Была также разработана подкожная композиция; она была более эффективной (P. Tfelt-Hansen, Cephalalgia 1998, vol. 18(8), page 532-8) и давала более быстрое наступление действия, но не была особенно приемлемой для пациента. Был разработан также интраназальный спрей (для введения в нос). Он был более приемлемым для потребителя, чем подкожная инъекция, но был, как сообщалось, менее эффективным в снижении симптомов приступов мигрени (C. Dahlof, Cephalalgia 1998; 18(5): 278-282). Кроме того, многие пациенты сообщали о неприятном горьком вкусе после использования назального спрея.

Авторы данного изобретения стремились найти композицию золмитриптана, которая давала бы быстрое успокоение при сохранении высокой эффективности. Они также искали композицию, которая имела бы более приемлемый путь введения для самых различных пациентов, чем подкожная инъекция. Ясно, что мысль о подкожной инъекции может отпугивать многих пациентов от принятия подходящего и необходимого лечения. Кроме того, авторы данного изобретения искали композицию, которая была бы удобной, эффективной и приемлемой для пациента и не вызывала ненужного раздражения или побочных эффектов.

В патенте США USP5466699 описан класс химических соединений для лечения и профилактики мигрени. В патенте США USP5466699 описывается, что этот класс соединений может быть приготовлен для перорального, подъязычного, щечного, парентерального (например, подкожного, внутримышечного или внутривенного), ректального, локального и интраназального введения, и описаны примеры таких возможных композиций, в том числе, например, интраназальная композиция.

Интраназальная композиция состоит из активного ингредиента, метилгидроксibenзоата (0,2%), пропилгидроксibenзоата (0,02%) цитратного буфера и достаточного количества хлористоводородной кислоты для доведения до pH 7.

Авторы данного изобретения предложили интраназальную композицию золмитриптана, которая обеспечивала эффективное и улучшенное быстрое облегчение для пациентов, страдающих от мигрени. Хотя авторы изобретения не хотят быть связанными какой-либо теорией, они считают, что это облегчение, по меньшей мере, частично обусловлено прямой абсорбцией через слизистую оболочку значительной доли золмитриптана, вводимого в нос (интраназально).

Кроме того, исследования с интраназальной композицией золмитриптана, имеющей рН выше 7,0, при рН 7,4, показали, что стабильность этой композиции не была приемлемой на протяжении продолжительных периодов времени.

Авторы данного изобретения обеспечили улучшенное быстрое наступление действия с использованием стабильной интраназальной композицией золмитриптана, имеющей рН ниже 7,0. Кроме того, эта композиция была приемлемой для всей популяции пациентов и не вызывала ненужного раздражения или побочных эффектов.

Таким образом, авторы данного изобретения обеспечивают фармацевтическую композицию, пригодную для интраназального введения, которая содержит золмитриптан и фармацевтически приемлемый носитель, причем рН этой композиции меньше 7,0.

Композицию золмитриптана для интраназального введения обычно готовят в виде водной композиции и обычно забуферивают. Подходящие буферящие агенты включают в себя лимонную кислоту, фосфаты, например динатрийфосфат (например, додекагидрат, гептагидрат, дигидрат и безводные формы) или фосфат натрия и их смеси (например, буфер McIlvaine, который является смесью лимонной кислоты и динатрийфосфата).

В конкретном аспекте рН фармацевтической композиции золмитриптана находится ниже 6,0, например в диапазоне 3,5-5,5, и, в частности, в диапазоне 4,5-5,5. В конкретном аспекте рН этой композиции равен приблизительно 5,0.

Кроме буфера композиция золмитриптана может содержать другие ингредиенты, обычно присутствующие в интраназальных композициях, такие как антиоксиданты, например метабисульфит натрия, маскирующие вкус агенты, такие как ментол, и подслащивающие агенты, например декстрозу, глицерин, сахарин и сорбит.

В другом аспекте данное изобретение обеспечивает водный раствор золмитриптана в буфере при рН менее 7,0, в частности при рН ниже 6,0, например, в диапазоне 3,5-5,5 и, в частности, в диапазоне 4,5-5,5, например, при приблизительно 5,0. В частности, данное изобретение обеспечивает водный раствор золмитриптана в буфере из лимонной кислоты и фосфата при рН менее 7,0, в частности при рН ниже 6,0, например, в диапазоне 3,5-5,5 и, в частности в диапазоне 4,5-5,5, например, при приблизительно 5,0.

Фармацевтическая композиция данного изобретения может вводиться совместно (одновременно или последовательно) с одним или несколькими фармацевтическими агентами/ полезными в лечении мигрени или родственных патологических состояний.

Фармацевтические композиции данного изобретения должны обычно вводиться людям таким образом, что единичная доза в количестве около 0,5 мг-15 мг (например, 0,5 мг, 1,0 мг, 2,5 мг, 5,0 мг и 10 мг) золмитриптана доставляется пациенту, нуждающемуся в этом лечении. Концентрация и объем композиции могут варьироваться, как это известно для введения через нос, обычно вводят объем 50-250 мкл, например 50 мкл или 100 мкл (в одном спрее или в двух спреях по 50 мкл - по одному для каждой ноздри). Точная доставляемая доза зависит от различных факторов, известных в данной области, в том числе от веса, возраста и пола пациента, подлежащего лечению, и от конкретного состояния заболевания (мигрени), подлежащего лечению. Такая единичная доза может приниматься на любой стадии при появлении приступа мигрени или в ходе приступа мигрени. Такая единичная доза может приниматься, если необходимо, обычно от 1 до 3 раз в день.

Фармацевтические композиции данного изобретения могут быть приготовлены растворением золмитриптана в кислой среде, например водной лимонной кислоте, с образованием нитратной соли золмитриптана и доведением рН до желаемой величины добавлением подходящего агента, например фосфата. Полученный забуференный раствор обычно готовят с гарантией, что он имеет низкую биологическую обсемененность, или с гарантией, что он является стерильным. Обычно этот раствор стерилизуют, например, пропусканием через стерильный фильтр (например, 0,2 мкм) или автоклавированием. Предпочтительно, раствор продувают азотом и помещают под азот в первичной упаковке для минимизации возможности деградации. Альтернативно может использоваться другой инертный газ, такой как аргон. Таким образом, в другом аспекте данное изобретение

обеспечивает стерильную фармацевтическую композицию, пригодную для интраназального введения, которая содержит золмитриптан и фармацевтически приемлемый носитель, причем pH этой композиции ниже 7,0.

Фармацевтические композиции данного изобретения обычно помещают в подходящее устройство для введения, способное доставлять золмитриптан в количестве единичной дозы пациенту, нуждающемуся в этом лечении. Такие устройства для введения включают в себя коммерчески доступные устройства и устройство, описанное в промышленном образце UK Registered Design 2071555. Таким образом, в другом аспекте данное изобретение обеспечивает устройство для интраназального введения, содержащее золмитриптан и фармацевтически приемлемый носитель, причем pH композиции ниже 7,0.

Заполненное устройство для интраназального введения может быть упаковано для обеспечения защиты от света. Таким образом, еще в одном аспекте, данное изобретение обеспечивает устройство для интраназального введения, содержащее золмитриптан и фармацевтически приемлемый носитель в светозащитной упаковке, например в пакетах из фольги. В альтернативном аспекте само устройство имеет темный цвет для обеспечения защиты от света, например имеет темно-синий цвет.

Таким образом, в следующем аспекте данное изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, пригодную для интраназального введения, которая содержит золмитриптан и фармацевтически приемлемый носитель, причем pH этой композиции ниже 7,0, для применения в способе терапевтического лечения человека или животного.

Еще в одном аспекте данное изобретение обеспечивает способ лечения патологического состояния, в котором полезным является агонизм 5HT₁-рецепторов, предусматривающий введение эффективного количества фармацевтической композиции, пригодной для интраназального введения, причем pH этой композиции ниже 7,0. Данное изобретение обеспечивает также применение золмитриптана и фармацевтически приемлемого носителя в приготовлении фармацевтической композиции, пригодной для интраназального введения, причем pH этой композиции ниже 7,0.

Золмитриптан, используемый в композициях данного изобретения, может быть получен в соответствии с описаниями WO 91/18897 и WO 97/06162.

Примеры 1-4

Золмитриптан растворяют в водном растворе лимонной кислоты, добавляют 0,4 М додекагидрат динатрийфосфата до pH 5,0 и добавляют воду для инъекций до желаемого объема. Таким образом могут быть получены растворы с концентрациями золмитриптана 5 мг/мл, 10 мг/мл, 25 мг/мл и 50 мг/мл. Раствор фильтруют через стерилизующий фильтр (0,2 мкм) и помещают в стеклянные флаконы USP/Ph Eur Type 1 (номинальный объем спрея 100 мкл), которые закрывают хлорбутиловыми пробками.

Таблица 1

Активность спрея для носа	0,5 мг	1 мг	2,5 мг	5 мг
Концентрация раствора	5 мг/мл	10 мг/мл	25 мг/мл	50 мг/мл
Золмитриптан	0,5	1,0	2,5	5,0
Лимонная кислота, безводная USP/Ph Eur	1,11	1,29	1,79	2,60
Додекагидрат динатрийфосфата USP/Ph Eur*	qs до pH 5,0	qs до pH 5,0	qs до pH 5,0	qs до pH 5,0
Вода для инъекций USP/Ph Eur	до 0,1 мл	до 0,1 мл	до 0,1 мл	до 0,1 мл

* Добавлен в виде 0,4 М раствора додекагидрата динатрийфосфата USP/Ph Eur, разбавленного очищенной водой USP/Ph Eur.

Флаконы собирали в устройство для распыления назальных препаратов в единичных дозах, описанное в UK Registered Design 2071555. Это устройство содержит держатель для флаконов, приспособление для приведения в действие и защитную крышку. Собранное устройство может быть использовано для доставки единичных доз золмитриптана 0,5 мг, 1,0 мг, 2,5 мг или 5,0 мг при разовом введении. Заполненное устройство для назальных спреев упаковывают в пластиковый лоток и помещают внутрь картонной коробки для

обеспечения защиты от света.

Примеры 5-8

Золмитриптан растворяют в водном растворе лимонной кислоты, добавляют 0,4 М динатрийфосфат до pH 5,0 и добавляют воду для инъекций до желаемого объема. Таким образом могут быть получены растворы с концентрациями золмитриптана 5 мг/мл, 10 мг/мл, 25 мг/мл и 50 мг/мл. Раствор фильтруют и помещают в стеклянные флаконы USP/Ph Eur Type 1 (номинальный объем спрея 100 мкл), которые закрывают хлорбутиловыми пробками.

Таблица 2

Активность спрея для носа	0,5 мг	1 мг	2, 5 мг	5 мг
Концентрация раствора	5 мг/мл	10 мг/мл	25 мг/мл	50 мг/мл
Золмитриптан	0,5	1,0	2,5	5,0
Лимонная кислота, безводная USP/Ph Eur	1,11	1,29	1,79	2,60
Динатрийфосфат USP/Ph Eur*	qs до pH 5,0	qs до pH 5,0	qs до pH 5,0	qs до pH 5,0
Вода для инъекций USP/Ph Eur	до 0,1 мл	до 0,1 мл	до 0,1 мл	до 0,1 мл

* Добавлен в виде 0,4 М раствора динатрийфосфата USP/Ph Eur, разбавленного очищенной водой USP/Ph Eur.

Флаконы автоклавировали при 121°C в течение 15 минут. Затем их собирали в устройство для распыления назальных препаратов в единичных дозах, описанное в UK Registered Design 2071555. Это устройство содержит держатель для флаконов, приспособление для приведения в действие и защитную крышку. Собранный прибор может быть использован для доставки единичных доз золмитриптана 0,5 мг, 1,0 мг, 2,5 мг или 5,0 мг при разовом введении. Заполненное устройство для назальных спреев упаковывают в пластиковый лоток и помещают внутрь картонной коробки для обеспечения защиты от света.

Пример 9

Пациент снимает упаковку с устройства для распыления назальных препаратов и затем удаляет защитную крышку. Затем пациент вставляет сопло устройства в ноздрю и приводит его в действие для введения разовой дозы.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, пригодная для интраназального введения, которая содержит золмитриптан и фармацевтически приемлемый носитель, причем pH этой композиции ниже 6,0.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где pH композиции находится в диапазоне 4,5-5,5.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где данная композиция является забуференной.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, где буфер является смесью лимонной кислоты и динатрийфосфата.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, которая является стерильной.

6. Способ приготовления стерильной фармацевтической композиции по п.5, предусматривающий автоклавирование.

7. Способ лечения патологического состояния, в котором полезным является агонизм 5HT₁-рецепторов, предусматривающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп.1-5.

8. Устройство для интраназального введения, содержащее фармацевтическую композицию по любому из пп.1-5.

9. Устройство для интраназального введения, содержащее фармацевтическую композицию по любому из пп.1-5, упакованное для защиты от света.

10. Водный раствор золмитриптана в буфере при pH ниже 6,0.

11. Водный раствор золмитриптана в буфере при pH в диапазоне 4,5-5,5.