



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75059** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 9/08
A61P 25/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ЗОЛМІТРИПТАН, СПОСІБ ЇЇ ПРИГОТУВАННЯ, ПРИСТРІЙ ДЛЯ ІНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ЗОЛМІТРИПТАНУ ДЛЯ ПРИГОТУВАННЯ КОМПОЗИЦІЇ

1

(21) 2002075443
(22) 28.11.2000
(24) 15.03.2006
(86) PCT/GB00/04528, 28.11.2000
(31) 9928578.5
(32) 03.12.1999
(33) GB
(46) 15.03.2006, Бюл. № 3, 2006 р.
(72) Дерн Алан Рой, GB, Уільямсон Сара Луїз, GB, Саммерз Саймон Джон, GB, Кумбер Тревор Джон, GB
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE
(56) EP A1 0636623 01.02.95
GB A 2315673 11.02.98
WO A 98/02186 22.01.98
(57) 1. Фармацевтична композиція, придатна для інтраназального введення, яка містить золмітриптан і фармацевтично прийнятний носій, причому рН цієї композиції менше 6,0.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, де рН композиції знаходиться в діапазоні 4,5-5,5.

2

3. Фармацевтична композиція за п. 1 або п. 2, де дана композиція є буферизованою.
4. Фармацевтична композиція за п. 3, де буфер є сумішшю лимонної кислоти і динатрійфосфату.
5. Фармацевтична композиція за будь-яким з пунктів 1-4, яка є стерильною.
6. Спосіб приготування стерильної фармацевтичної композиції за п. 5, який передбачає автоклавування.
7. Застосування золмітриптану для приготування фармацевтичної композиції за будь-яким з пунктів 1-6.
8. Пристрій для інтраназального введення, що містить фармацевтичну композицію за будь-яким з пунктів 1-6.
9. Пристрій для інтраназального введення, що містить фармацевтичну композицію за будь-яким з пунктів 1-6, упакований для захисту від світла.
10. Водний розчин золмітриптану в буфері при рН менше 6,0.
11. Водний розчин золмітриптану в буфері при рН в діапазоні 4,5-5,5.

Даний винахід відноситься до нових фармацевтичних композицій, їх одержання і їх застосування в лікуванні захворювання. Зокрема, даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій лікарського засобу проти мігрені золмітриптану для введення в ніс.

Золмітриптан має хімічну назву (S)-4-[[3-[2-(диметиламіно)етил]-1H-індол-5-іл]метил]-2-оксазолідинон. Золмітриптан є вибірним агоністом 5HT₁-рецептора. 5HT₁-рецептор опосередковує вазоконстрикцію і таким чином модифікує кровотік до каротидного судинного ложа. Агоністи 5HT₁-рецептора корисні в лікуванні (в тому числі профілактиці) патологічних станів, в яких виявляється вазоконстрикція в каротидному судинному ложі, наприклад, мігрені, важкому монолатеральному, орбітотемпоральному головному болі, що повто-

рюється, і головному болі, пов'язаному з судинними порушеннями, далі сукупно званих «мігренню». Золмітриптан був розроблений для невідкладного лікування мігрені в формі таблетки 2,5мг і 5мг, призначений для прийому максимально 15мг в день.

Хоча золмітриптан є успішним лікарським засобом, що приносить значне полегшення страждаючим від мігрені, існує потреба, що продовжується, в альтернативних способах для прямого лікування мігрені і профілактичного лікування мігрені. Зокрема, пацієнти, які страждають від мігрені або приступу мігрені, потребують швидкого ослаблення їх страждання.

Золмітриптан є представником класу лікарських засобів, відомих як триптани, наприклад, суматриптан, наратриптан і ризатриптан, які пропису-

(13) **C2**

(11) **75059**

(19) **UA**

ють для лікування мігрені. Лідируючим в продажу є сумітриптан, який продавався як пероральна композиція. Була також розроблена підшкірна композиція; вона була більш ефективною [P. Tfelt-Hansen, *Cephalalgia* 1998, Vol. 18(8), page 532-8] і давала більш швидке настання дії, але не була особливо прийнятною для пацієнта. Був розроблений також інтраназальний спрей (для введення в ніс). Він був більш прийнятним для споживача, ніж підшкірна ін'єкція, але був, як повідомлялося, менш ефективним в зниженні симптомів приступів мігрені [C. Dahlof, *Cephalalgia* 1998; 18(5): 278-282]. Крім того, багато пацієнтів повідомляли про неприємний гіркий смак після використання назального спрею.

Автори даного винаходу прагнули знайти композицію золмітриптану, яка давала б швидке заспокоєння при збереженні високої ефективності. Вони також шукали композицію, яка мала б більш прийнятний шлях введення для різних пацієнтів, ніж підшкірна ін'єкція. Ясно, що думка про підшкірну ін'єкцію може налякати багатьох пацієнтів від прийняття відповідного і необхідного лікування. Крім того, автори даного винаходу шукали композицію, яка була б зручною, ефективною і прийнятною для пацієнта і не спричиняла непотрібного роздратування або побічних ефектів.

У патенті США USP54 66699 описаний клас хімічних сполук для лікування і профілактики мігрені. У патенті США USP5466699 описується, що цей клас сполук може бути приготований для перорального, під'язикового, щечного, парентерального (наприклад, підшкірного, внутрішньом'язового або внутрішньовенного), ректального, локального і інтраназального введення, і описані приклади таких можливих композицій, в тому числі, наприклад, інтраназальна композиція. Інтраназальна композиція складається з активного інгредієнта, метилгідроксибензоату (0,2%), пропілгідроксибензоату (0,02%) нітратного буфера і достатньої кількості хлористоводневої кислоти для доведення до pH 7.

Автори даного винаходу запропонували інтраназальну композицію золмітриптану, яка забезпечувала ефективне і поліпшене швидке полегшення для пацієнтів, які страждають від мігрені. Хоча автори винаходу не хочуть бути зв'язаними якою-небудь теорією, вони вважають, що це полегшення, щонайменше, частково зумовлене прямою абсорбцією через слизову оболонку значної частки золмітриптану, що вводиться в ніс (інтраназально).

Крім того, дослідження з інтраназальною композицією золмітриптану, що має pH вище 7,0, при pH 7,4, показали, що стабільність цієї композиції не була прийнятною протягом тривалих періодів часу.

Автори даного винаходу забезпечили поліпшене швидке настання дії з використанням стабільної інтраназальної композиції золмітриптану, що має pH нижче 7,0. Крім того, ця композиція була прийнятною для всієї популяції пацієнтів і не спричиняла непотрібного роздратування або побічних ефектів.

Таким чином, автори даного винаходу забезпечують фармацевтичну композицію, придатну для інтраназального введення, яка містить золміт-

риптан і фармацевтично прийнятний носій, причому pH цієї композиції менше 7,0.

Композицію золмітриптану для інтраназального введення звичайно готують у вигляді водної композиції і звичайно забуферюють. Відповідні агенти, які буферять, включають в себе лимонну кислоту, фосфати, наприклад, динатрійфосфат (наприклад, додекагідрат, гептагідрат, дигідрат і безводні форми) або фосфат натрію і їх суміші (наприклад, буфер McIlvaine, який є сумішшю лимонної кислоти і динатрійфосфату).

У конкретному аспекті pH фармацевтичної композиції золмітриптану знаходиться нижче 6,0, наприклад, в діапазоні 3,5-5,5, і, зокрема, в діапазоні 4,5-5,5. У конкретному аспекті pH цієї композиції дорівнює приблизно 5,0.

Крім буфера, композиція золмітриптану може містити інші інгредієнти, звичайно присутні в інтраназальних композиціях, такі як антиоксиданти, наприклад, метабисульфит натрію, агенти, що маскують смак, такі як ментол, і підсолоджуючі агенти, наприклад, декстрозу, гліцерин, сахарин і сорбіт.

У іншому аспекті даний винахід забезпечує водний розчин золмітриптану в буфері при pH менше 7,0, зокрема, при pH нижче 6,0, наприклад, в діапазоні 3,5-5,5 і, зокрема, в діапазоні 4,5-5,5, наприклад, при приблизно 5,0. Зокрема, даний винахід забезпечує водний розчин золмітриптану в буфері з лимонної кислоти і фосфату при pH менше 7,0, зокрема, при pH нижче 6,0, наприклад, в діапазоні 3,5-5,5 і, зокрема, в діапазоні 4,5-5,5, наприклад, при приблизно 5,0.

Фармацевтична композиція даного винаходу може вводитися разом (одночасно або послідовно) з одним або декількома фармацевтичними агентами, корисними в лікуванні мігрені або споріднених патологічних станів.

Фармацевтичні композиції даного винаходу повинні звичайно вводитися людям таким чином, що одинична доза в кількості близько 0,5мг-15мг (наприклад, 0,5мг, 1,0мг, 2,5мг, 5,0мг і 10мг) золмітриптану доставляється пацієнту, який потребує цього лікування. Концентрація і об'єм композиції можуть варіюватися, як це відоме для введення через ніс, звичайно вводять об'єм 50-250мкл, наприклад, 50мкл або 100мкл (в одному спреї або в двох спреях по 50мкл - по одному для кожної ніздрі). Точна доза, що доставляється, залежить від різних чинників, відомих в даній області, в тому числі від ваги, віку і статі пацієнта, що підлягає лікуванню, і від конкретного стану захворювання (мігрені), що підлягає лікуванню. Така одинична доза може прийматися на будь-якій стадії при появі приступу мігрені або в ході приступу мігрені. Така одинична доза може прийматися, якщо необхідно, звичайно від 1 до 3 разів на день.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути приготовані розчиненням золмітриптану в кислому середовищі, наприклад, водній лимонній кислоті, з утворенням цитратної солі золмітриптану і доведенням pH до бажаної величини додаванням відповідного агента, наприклад, фосфату. Одержаний забуферений розчин звичайно готують з гарантією, що він має низьку біологічну засадженість або з гарантією, що він є стерильним. Звичайно цей розчин стерилізують, напри-

клад, пропущенням через стерильний фільтр (наприклад, 0,2мкм) або автоклавуванням. Переважно, розчин продувають азотом і вміщують під азот в первинній упаковці для мінімізації можливості деградації. Альтернативно, може використовуватися інший інертний газ, такий як аргон. Таким чином, в іншому аспекті даний винахід забезпечує стерильну фармацевтичну композицію, придатну для інтраназального введення, яка містить золмітриптан і фармацевтично прийнятний носій, причому рН цієї композиції нижче 7,0.

Фармацевтичні композиції даного винаходу звичайно вміщують у відповідний пристрій для введення, здатний доставляти золмітриптан в кількості одиначної дози пацієнту, який потребує цього лікування. Такі пристрої для введення включають в себе комерційно доступні пристрої і пристрої, описані в промисловому зразку UK Registered Design 2071555. Таким чином, в іншому аспекті даний винахід забезпечує пристрій для інтраназального введення, що містить золмітриптан і фармацевтично прийнятний носій, причому рН композиції нижче 7,0.

Заповнений пристрій для інтраназального введення може бути упакований для забезпечення захисту від світла. Таким чином, ще в одному аспекті, даний винахід забезпечує пристрій для інтраназального введення, що містить золмітриптан і фармацевтично прийнятний носій в світлозахисній упаковці, наприклад, в пакетах з фольги. У альтернативному аспекті, сам пристрій має темний колір для забезпечення захисту від світла, наприклад, має темно-синій колір.

Таким чином, в наступному аспекті даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, придатну для інтраназального введення, яка містить золмітриптан і фармацевтично прийнятний носій, причому рН цієї композиції нижче 7,0, для застосування в способі терапевтичного лікування людини або тварини.

Ще в одному аспекті даний винахід забезпечує спосіб лікування патологічного стану, в якому корисним є агонізм 5HT₁-рецепторів, що передбачає введення ефективної кількості фармацевтичної композиції, придатної для інтраназального введення, причому рН цієї композиції нижче 7,0. Даний винахід забезпечує також застосування золмітриптану і фармацевтично прийнятного носія в приготуванні фармацевтичної композиції, придатної для інтраназального введення, причому рН цієї композиції нижче 7,0.

Золмітриптан, що використовується в композиціях даного винаходу, може бути одержаний відповідно до описів WO 91/18897 і WO 97/06162.

Приклади 1-4

Золмітриптан розчиняють у водному розчині лимонної кислоти, додають 0,4М додекагідрат динатрійфосфату до рН 5,0 і додають воду для ін'єкцій до бажаного об'єму. Таким чином можуть бути одержані розчини з концентраціями золмітриптану 5мг/мл, 10мг/мл, 25мг/мл і 50мг/мл. Розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр (0,2мкм) і вміщують в скляні флакони USP/Ph Eur Type 1 (номінальний об'єм спрею 100мкл), які закривають хлорбутиловими пробками.

Таблиця 1

Активність спрею для носа	0,5мг	1мг	2,5мг	5мг
Концентрація розчину	5мг/мл	10мг/мл	25мг/мл	50мг/мл
Золмітриптан	0,5	1/0	2,5	5,0
Лимонна кислота, безводна	1,11	1,29	1,79	2,60
USP/Ph Eur				
Додекагідрат динатрійфосфату USP/Ph Eur*	qs до рН 5,0	qs до рН 5,0	Qs до рН 5,0	qs до рН 5,0
Вода для ін'єкцій	до	до	до	до
USP/Ph Eur	0,1мл	0,1мл	0,1мл	0,1мл

*Доданий у вигляді 0,4М розчину додекагідрату динатрійфосфату USP/Ph Eur, розбавленого очищеною водою USP/Ph Eur.

Флакони збирали в пристрій для розпилення назальних препаратів в одиначних дозах, описаний в UK Registered Design 2071555. Цей пристрій містить держак для флаконів, пристосування для приведення в дію і захисну кришку. Зібраний пристрій може бути використаний для доставки одиначних доз золмітриптану 0,5мг, 1,0мг, 2,5мг або 5,0мг при разовому введенні. Заповнений пристрій для назальних спреїв упаковують в пластиківий лоток і вміщують всередину картонної коробки для забезпечення захис-

ту від світла.

Приклади 5-8

Золмітриптан розчиняють у водному розчині лимонної кислоти, додають 0,4М динатрійфосфат до рН 5,0 і додають воду для ін'єкцій до бажаного об'єму. Таким чином можуть бути одержані розчини з концентраціями золмітриптану 5мг/мл, 10мг/мл, 25мг/мл і 50мг/мл. Розчин фільтрують і вміщують в скляні флакони USP/Ph Eur Type 1 (номінальний об'єм спрею 100мкл), які закривають хлорбутиловими пробками.

Таблиця 1

Активність спрею для носа	0,5мг	1мг	2,5мг	5мг
Концентрація розчину	5мг/мл	10мг/мл	25мг/мл	50мг/мл
Золмітриптан	0,5	1/0	2,5	5,0
Лимонна кислота, безводна	1,11	1,29	1,79	2,60
USP/Ph Eur				
Динатрійфосфат	qs до	qs до	qs до	qs до
USP/Ph Eur*	pH 5,0	pH 5,0	pH 5,0	pH 5,0
Вода для ін'єкцій	до	до	до	до
USP/Ph Eur	0,1мл	0,1мл	0,1мл	0,1мл

*Доданий у вигляді 0,4М розчину динатрійфосфату USP/Ph Eur, розбавленого очищеною водою USP/Ph Eur.

Флакони автоклаували при 121°C протягом 15 хвилин. Потім їх збирали в пристрій для розпилення назальних препаратів в одиничних дозах, описаний в UK Registered Design 2071555. Цей пристрій містить держак для флаконів, пристосування для приведення в дію і захисну кришку. Зібраний пристрій може бути використаний для доставки одиничних доз золмітриптану 0,5мг, 1,0мг, 2,5мг або 5,0мг при разовому введенні. Заповнений пристрій для назальних спреїв упа-

кують в пластиковий лоток і вміщують всередину картонної коробки для забезпечення захисту від світла.

Приклад 9

Пацієнт знімає упаковку з пристрою для розпилення назальних препаратів і потім видаляє захисну кришку. Потім пацієнт вставляє сопло пристрою в ніздрю і приводить його в дію для введення разової дози.