

Даний винахід стосується висококонцентрованих стабільних розчинів мелоксикаму для орального і парентерального введення, зокрема для лікування респіраторних захворювань у великих сільськогосподарських тварин.

Мелоксикам (4-гідрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тіазоліл)-2H-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид) являє собою діючу речовину, яка належить до групи НСПЗЛ (нестероїдні протизапальні лікарські засоби). Мелоксикам і його натрієва сіль і сіль з меглуміном (сіль N-метил-D-глюкаміну) описані в заявці EP-A-0002482. У цій заявці EP-A-0002482 представлений, окрім іншого, приклад 0,2%-ного ін'єкційного розчину мелоксикаму, який містить сіль діючої речовини з меглуміном, хлорид натрію і воду.

У заявці EP-A-0945134 описані залежні від pH характеристики розчинності мелоксикаму і його солей, тобто натрієвої солі, амонієвої солі і солі з меглуміном, у водному розчині. Відповідно до цієї заявки мелоксикам являє собою діючу речовину, яка погано розчинна у воді. При цьому розчинність солей мелоксикаму, зокрема його солі з меглуміном, поліпшується при збільшенні pH в інтервалі значень від 4 до 10, що відображено в таблиці 1, наведеній в заявці EP-0945134. Однак дотепер стабільні, прозорі водні розчини мелоксикаму вдавалося одержувати лише при його вмісті в розчині в низькій концентрації. Такі розчини, окрім утворення в них *in situ* солі мелоксикаму, наприклад солі з меглуміном, і додавання в них солюбілізаторів повинні мати pH у діапазоні, яке відповідає максимально можливій розчинності діючої речовини, а також повинні мати досить гарну переносимість і містити велику кількість органічного розчинника. При проведенні дослідів з композиціями того ж або аналогічного складу розчини, які містять мелоксикам у більш високих концентраціях, наприклад 2%, ставали каламутними.

У заявці WO 99/59634 A1 описаний призначений для застосування у вигляді очних крапель 0,5%-ний розчин мелоксикаму, однак у цій заявці нічого не говориться про можливість застосування мелоксикаму в концентраціях, які перевищують 1%. Такий наявний у продажі 0,5%-ний розчин мелоксикаму використовується для лікування, наприклад, респіраторних захворювань у невеликих тварин, зокрема собак, телиць і телят.

Дотепер не представлялося можливим використовувати для лікування великих сільськогосподарських тварин ін'єкційні розчини мелоксикаму. Низька концентрація діючої речовини в ін'єкційному розчині не дозволяла вводити тваринам такий ін'єкційний розчин у прийнятному об'ємі, який добре переноситься, з урахуванням їх великої ваги. При парентеральному введенні розчин не повинен містити твердих частинок. Зумовлено це тим, що наявність у лікарському препараті, призначеному для парентерального введення, твердих частинок пов'язано з ризиком ушкодження кровоносних судин або емболії. Для забезпечення прийнятної переносимості лікарського препарату органічні розчинники, солюбілізатори і водорозчинні речовини можна використовувати в них лише у певних, строго обмежених концентраціях.

В основу даного винаходу була покладена задача одержати висококонцентровані розчини мелоксикаму, що не містять твердих частинок, які б залишалися стабільними протягом тривалого періоду часу і які були б придатні для лікування сільськогосподарських тварин, вага яких досягає 750кг. Такий розчин повинний бути, крім того, придатний і для орального, і для парентерального введення.

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що висококонцентровані розчини мелоксикаму, які не містять твердих частинок і які залишаються стабільними впродовж тривалого періоду часу, можна одержувати, якщо до їх складу крім солі мелоксикаму і певних ексципієнтів входить додатковий ексципієнт, вибраний з лимонної кислоти, лецитину, глюконової кислоти, винної кислоти, фосфорної кислоти і етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТК) або їх солей. При цьому висока стабільність досягалася, як несподівано було встановлено, при використанні невеликої кількості органічних солюбілізаторів. Композиції залишалися стабільними навіть після їх заключної стерилізації.

Відповідно до цього покладену в основу винаходу задачу вдалося вирішити за допомогою композиції у вигляді розчину мелоксикаму, який крім солі мелоксикаму містить у малих концентраціях солюбілізатор, консервант, буферну речовину для досягнення оптимального діапазону значень pH і додатковий ексципієнт.

З урахуванням сказаного вище в даному винаході пропонуються, як це вказано в п.1 формули винаходу, водні розчини мелоксикаму, які не містять циклодекстрину, для перорального або парентерального введення, які містять фармакологічно прийнятну сіль мелоксикаму з органічною або неорганічною основою й один або більше прийнятних ексципієнтів у вигляді висококонцентрованого розчину, до складу якого входить мелоксикам у концентрації 11-25 мг/мл разом із прийнятними ексципієнтами. Переважні варіанти здійснення винаходи наведені в пп.2-14 формули.

Запропонована у винаході композиція дозволяє вирішити проблему, пов'язану відповідно до розглянутого вище рівня техніки з одержанням ін'єкційного розчину мелоксикаму як діючої речовини, придатного (розчину) у тому числі і для лікування великих сільськогосподарських тварин, за рахунок можливості використання діючої речовини у високій концентрації в розчині, який не містить твердих частинок, який залишається стабільним протягом тривалого періоду часу і склад якого більш докладно розглянутий нижче.

Композиція відповідно до винаходу може містити як сіль мелоксикаму сіль з меглуміном, натрієву, кальцієву або амонієву сіль, переважна при цьому сіль мелоксикаму з меглуміном.

Як солюбілізатори можна використовувати, наприклад, поліетиленгліколи, співполімери поліетиленоксиду і поліпропіленоксиду (наприклад полоксамер 188), глікофурол, аргінін, лізин, рицинову олію, пропіленгліколь, золькеталь, полісорбат, гліцерин, сорбіт, маніт, ксиліт, полівінілпіролідон, лецитин, холестерин, ПЕГ660-ефір 12-гідроксистеаринової кислоти, пропіленглікольмоностеарат, поліокси-40-гідрогенізовану рицинову олію, поліоксил-10-олеїловий ефір, поліоксил-20-цетостеариловий ефір і поліоксил-40-стеарат або суміш сорбіту, маніту і ксиліту, переважні при цьому поліетиленгліколи, співполімери поліетиленоксиду і поліпропіленоксиду, глікофурол, полівінілпіролідон, лецитин, холестерин, ПЕГ660-ефір 12-гідроксистеаринової кислоти, пропіленглікольмоностеарат, поліокси-40-гідрогенізована рицинова олія, поліоксил-10-олеїловий ефір, поліоксил-20-цетостеариловий ефір і поліоксил-40-стеарат. Більш переважними солюбілізаторами є поліетиленгліколи, глікофурол і співполімери поліетиленоксиду і поліпропіленоксиду, але насамперед поліетиленгліколи (наприклад макрогол 300) і співполімери поліетиленоксиду і поліпропіленоксиду (наприклад полоксамер 188). Як приклади придатних для використання в композиції за винаходом консервантів можна

назвати етанол, бензойну кислоту і її натрієві або калієві солі, сорбінову кислоту і її натрієві або калієві солі, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенілетанол, метил-, етил-, пропіл- або бутіл-п-гідроксибензоати, фенол, м-крезол, п-хлор-м-крезол або бензалконійхлорид. Переважні при цьому етанол, бензойна кислота і її натрієва або калієва сіль, сорбінова кислота і її натрієві або калієві солі, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенілетанол і метил-, етил-, пропіл- або бутіл-п-гідроксибензоати, найбільш переважні етанол, бензойна кислота і її натрієві або калієві солі, сорбінова кислота і її натрієві або калієві солі, але насамперед етанол.

Прикладами буферної системи, яка використовується для встановлення рН на значення в межах від 8 до 10, є гліцин, суміш гліцину і HCl, суміш гліцину і розчину гідроксиду натрію, а також їх натрієвої і калієвої солей, суміш гідрофталату калію і соляної кислоти, суміш гідрофталату калію і розчину гідроксиду натрію або суміш глутамінової кислоти і глутамату. Особливо переважні при цьому гліцин, суміш гліцину і HCl і суміш гліцину і розчину гідроксиду натрію, але насамперед гліцин.

Іншими придатними для застосування в складі запропонованої у винаході композиції ексципієнтами є лимонна кислота, лецитин, глюконова кислота, винна кислота, фосфорна кислота і ЕДТК або їх солі, утворені з лужними металами, переважні при цьому винна кислота і ЕДТК або їх солі, утворені з лужними металами, насамперед динатрієва сіль ЕДТК.

В одному з варіантів здійснення винаходу запропонована в ньому композиція крім солі мелоксикаму з меглуміном або натрієвої солі мелоксикаму містить як солюбілізатор поліетиленгліколі, глікофуrol і/або співполімери поліетиленоксиду і поліпропіленоксиду, насамперед поліетиленгліколі (наприклад макрогол 300) і/або співполімери поліетиленоксиду і поліпропіленоксиду (наприклад полуксамер 188), як консервант містить етанол, бензойну кислоту і її натрієві або калієві солі або сорбінову кислоту і її натрієві або калієві солі, насамперед етанол, як буфер містить гліцин, суміш гліцину і HCl або суміш гліцину і розчину гідроксиду натрію, насамперед гліцин, а як додатковий ексципієнт містить динатрієву сіль ЕДТК.

Запропонована у винаході композиція може містити мелоксикам у концентрації від 11 до 25мг/мл, переважно від 13 до 24мг/мл, більш переважно від 16 до 23мг/мл, найбільш переважно від 18 до 22мг/мл, насамперед 20мг/мл.

Концентрація меглуміну може становити від 12,5 до 16,5мг/мл, переважно від 13 до 16мг/мл, більш переважно від 13,5 до 15,5мг/мл, найбільш переважно від 14 до 15мг/мл, насамперед приблизно 14мг/мл. Можливі концентрації натрію, калію й амонію розраховуються відповідним чином.

Концентрація солюбілізаторів може становити від 20 до 200мг/мл, переважно від 30 до 150мг/мл, більш переважно від 40 до 130мг/мл, найбільш переважно від 50 до 120мг/мл, насамперед від 70 до 100мг/мл.

Концентрація такого консерванту, як етанол, може становити від 100 до 200мг/мл, переважно від 120 до 180мг/мл, більш переважно приблизно 150мг/мл.

Концентрація таких консервантів, як бензойна кислота і її натрієві або калієві солі, сорбінова кислота і її натрієві або калієві солі, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенілетанол, фенол, м-крезол і п-хлор-м-крезол, може становити від 0,5 до 50мг/мл, переважно від 1 до 10мг/мл, більш переважно від 3 до 5мг/мл.

Концентрація таких консервантів, як бензалконійхлорид, фенілртутьнітрат і метил-, етил-, пропіл- або бутіл-п-гідроксибензоати, може становити від 0,01 до 4мг/мл, переважно від 0,02 до 3мг/мл, більш переважно від 0,1 до 0,5мг/мл.

Концентрація буферних речовин може становити від 4 до 50мг/мл, переважно від 5 до 20мг/мл, більш переважно від 8 до 10мг/мл.

Концентрація інших ексципієнтів, вказаних вище, тобто ЕДТК, лимонної кислоти, лецитину, глюконової кислоти, винної кислоти і фосфорної кислоти або їх солей, може становити від 0,2 до 3мг/мл, переважно від 0,3 до 2,5мг/мл, більш переважно від 0,5 до 2мг/мл, найбільш переважно від 0,6 до 1,5мг/мл, насамперед від 0,7 до 1,0мг/мл.

Меглумін і мелоксикам можна використовувати в молярному співвідношенні від 9:8 до 12:8, переважно в молярному співвідношенні 11:8, але насамперед у молярному співвідношенні 10:8.

Масове співвідношення в запропонованій у винаході композиції між мелоксикамом і додатковим ексципієнтом, зокрема динатрієвою сіллю ЕДТК, може становити від 25:1 до 15:1, переважно від 24:1 до 16:1, більш переважно від 23:1 до 17:1, найбільш переважно від 22:1 до 18:1, особливо переважно від 21:1 до 19:1, насамперед приблизно 20:1.

Термін придатності запропонованої у винаході композиції після розкриття упаковки, в якій вона знаходиться, становить 28 або більше днів.

Термін придатності розчину при його зберіганні в герметично закупореній заводській або вихідній упаковці може становити 1 або місяць більше, зокрема від 1 до 24 місяців, але щонайменше становить від 1 місяця до 18 місяців, переважно від 1 місяця до 12 місяців, більш переважно від 1 місяця до 9 місяців, найбільш переважно від 1 місяця до 6 місяців, зокрема від 1 місяця до 3 місяців. Більш докладно умови проведення дослідів з випробування на стабільність і отримані в цих дослідях результати як приклад представлені нижче в таблицях 1 і 2.

Випробування на стабільність після розкриття упаковки

Пакувальний матеріал: 50-мілілітрові пляшечки з безбарвного скла, скло типу I, гумова пробка з потрійного співполімеру етилену, пропілену і норборнену (пробка типу WI 640 сірого кольору), відривний алюмінієвої ковпачок.

Рецептура: відповідно до прикладу 1, наведеному нижче в даному описі.

З дослідних зразків, поміщених на зберігання, тричі на день протягом 6 днів відбирали проби по 4мл, а на сьомий день проби по 4мл відбирали чотири рази. Після цього дослідні зразки зберігали впродовж 28 днів і з них знову відбирали проби.

Таблиця 1

Дослідний	Умови зберігання	Тривалість	Вміст
-----------	------------------	------------	-------

зразок №	[°C/% відносної вологості]	зберігання [дні]	мелоксикаму [мг/мл]
1	25°C	0	19,7
	25°C/60%	28	19,2
2	25°C	0	20
	25°C/60%	28	19,2

В обох дослідних зразках окрім вмісту мелоксикаму не було виявлено ніяких змін і в інших аналізованих показниках, таких як зовнішній вигляд (прозорий жовтий розчин), значення рН (8,0-9,7), вміст етанолу (13,5-15,75г/100мл), вміст динатрієвої солі ЕДТК (85,0-110,0мг/100мл), стерильність (відповідно до Європейської фармакопеї і фармакопеї США) і стабільність пакувального матеріалу.

Випробування на стабільність при тривалому зберіганні в герметично закупореній вихідній або заводській упаковці

Пакувальний матеріал: 50-мілілітрові пляшечки з безбарвного скла, скло типу I, гумова пробка з потрійного співполімеру етилену, пропілену і норборнену (пробка типу WI 640 сірого кольору), відривний алюмінієвий ковпачок.

Рецептура: відповідно до прикладу 1, наведеному нижче в даному описі.

Таблиця 2

Дослідний зразок №	Умови зберігання [°C/% відносної вологості]	Тривалість зберігання [місяці]	Вміст мелоксикаму [мг/мл]
1	25°C	0	19,7
	4°C	6	19,9
	40°C/75%	6	19,5
	25°C/60%	18	19,3
	30°C/70%	18	19,4
2	25°C	0	20,0
	4°C	6	19,9
	40°C/75%	6	19,7
	25°C/60%	18	19,4
	30°C/70%	18	19,5
	25°C/60%	24	19,5
	30°C/70%	24	19,5

В обох дослідних зразках окрім вмісту мелоксикаму не було виявлено ніяких змін і в інших аналізованих показниках, таких як зовнішній вигляд (прозорий жовтий розчин), значення рН (8,0-9,7), вміст етанолу (13,5-15,75г/100мл), вміст динатрієвої солі ЕДТК (85,0-110,0мг/100мл), стерильність (відповідно до Європейської фармакопеї і фармакопеї США) і стабільність пакувального матеріалу.

Значення рН запропонованої у винаході композиції повинно становити від 8 до 10, переважно від 8,5 до 9, більш переважно від 8,7 до 8,9, насамперед 8,8.

Запропонована у винаході композиція придатна для лікування болю, запалення, пропасниці, гострого маститу, діареї, кульгавості, проблем з опорно-руховим апаратом і респіраторних захворювань у тварин, переважно гострого маститу, діареї, кульгавості, проблем з опорно-руховим апаратом і респіраторних захворювань, насамперед гострого маститу, діареї і респіраторних захворювань, найбільш переважно респіраторних захворювань. Подібне лікування можна поєднувати з терапією антибіотиками.

Запропонована у винаході композиція придатна для лікування тварин, переважно сільськогосподарських тварин, насамперед великих сільськогосподарських тварин.

Запропонована у винаході композиція придатна для лікування тварин, переважно тварин вагою до 500кг, зокрема великих тварин вагою до 750кг.

Дозування запропонованої у винаході композиції повинні відповідати 0,2-1,0мг діючої речовини на кг ваги тіла, переважно 0,4-0,8мг/кг ваги тіла, більш переважно 0,5-0,7мг/кг ваги тіла, найбільш переважно 0,6мг/кг ваги тіла.

Запропоновану у винаході композицію можна одержувати за відомими з літератури методами одержання водних рідких препаратів. Так, наприклад, відповідні ексципієнти можна додавати до розчину солі мелоксикаму.

Як матеріал для упаковки запропонованої у винаході композиції можна використовувати різні наявні в продажі матеріали, виготовлені з яких місткості, призначені для зберігання в них водних рідких препаратів, допускають їх закупорювання в атмосфері інертного газу і заключну стерилізацію шляхом автоклавування. До подібних упаковок належать, наприклад, ампули або скляні пляшечки, насамперед скляні пляшечки, наприклад скляні пляшечки об'ємом 50мл або 100мл зі скла типу I (відповідно до Європейської фармакопеї/фармакопеї США), які закриваються гумовими пробками з потрійного співполімеру етилену, пропілену і норборнену (пробками типу WI 640 сірого кольору) і алюмінієвими відривними ковпачками.

У наведених нижче прикладах представлені різні склади запропонованих у винаході розчинів мелоксикаму. Слід зазначити, що ці приклади носять лише ілюстративний характер і не обмежують обсяг винаходу.

Приклад 1

2%-ний розчин мелоксикаму

Рецептура:

Інгредієнт	г/л
мелоксикам	20,0
меглумін	14,0
макрогол 300* <sup>1</sup>	150,0
полксамер 188* <sup>2</sup>	50,0
етанол	150,0
гліцин	5,0
ЕДТК-Na	1,0
1M HCl	q.s. до pH8,8
1M NaOH	q.s. до pH8,8
вода для ін'єкцій	до 1000мл

Примітка:

\*<sup>1</sup>постачається фірмою Brenntag, Плохінген, Німеччина,

\*<sup>2</sup>постачається фірмою C.H. Erbsloeh, Крефельд, Німеччина.

Одержання:

20г мелоксикаму при 90°C розчиняють у 500мл водного розчину меглуміну (14г/500мл). Потім до розчину послідовно додають інші ексципієнти відповідно до наведеної вище рецептури. Після цього значення pH доводять до 8,8 додаванням 1-молярного розчину соляної кислоти і 1-молярного розчину гідроксиду натрію. На завершення до розчину додають воду, доводячи його об'єм до 1л.

Приклад 2

2%-ний розчин мелоксикаму

Рецептура:

Інгредієнт	г/л
мелоксикам	20,0
меглумін	12,5
ПЕГ 400	100,0
полксамер	50,0
етанол	150,0
гліцин	5,0
ЕДТК-Na	1,0
1M HCl	q.s. до pH8,8
1M NaOH	q.s. до pH8,8
вода для ін'єкцій	до 1000мл

Одержання:

20г мелоксикаму при 90°C розчиняють у 500мл водного розчину меглуміну (12,5г/500мл). Потім до розчину послідовно додають інші ексципієнти відповідно до наведеної вище рецептури. Після цього значення pH доводять до 8,8 додаванням 1-молярного розчину соляної кислоти і 1-молярного розчину гідроксиду натрію. На завершення до розчину додають воду, доводячи його об'єм до 1л.

Приклад 3

2,5%-ний розчин мелоксикаму

Рецептура:

Інгредієнт	г/л
мелоксикам	25,0
меглумін	17,5
ПЕГ 300	150,0
полксамер	50,0
етанол	150,0
гліцин	5,0
ЕДТК-Na	1,0
1M HCl	q.s. до pH8,8
1M NaOH	q.s. до pH8,8
вода для ін'єкцій	до 1000мл

Одержання:

25г мелоксикаму при 90°C розчиняють у 500мл водного розчину меглуміну (17,5г/500мл). Потім до розчину послідовно додають інші ексципієнти відповідно до наведеної вище рецептури. Після цього значення pH

доводять до 8,8 додаванням 1-молярного розчину соляної кислоти і 1-молярного розчину гідроксиду натрію. На завершення до розчину додають воду, доводячи його об'єм до 1л.

Приклад 4

1,5%-ний розчин мелоксикаму

Рецептура:

Інгредієнт	г/л
мелоксикам	15,0
меглумін	10,5
ПЕГ 300	100,0
полоксамер	50,0
етанол	150,0
гліцин	5,0
ЕДТК-Na	1,0
1М HCl	q.s. до pH8,8
1М NaOH	q.s. до pH8,8
вода для ін'єкцій	до 1000мл

Одержання:

15г мелоксикаму при 90°C розчиняють у 500мл водного розчину меглуміну (10,5г/500мл). Потім до розчину послідовно додають інші ексципієнти відповідно до наведеної вище рецептури. Після цього значення pH доводять до 8,8 додаванням 1-молярного розчину соляної кислоти і 1-молярного розчину гідроксиду натрію. На завершення до розчину додають воду, доводячи його об'єм до 1л.

Приклад 5

2%-ний розчин мелоксикаму

Рецептура:

Інгредієнт	г/л
мелоксикам	20,0
меглумін	14,0
ПЕГ 300	150,0
полоксамер	50,0
п-хлор-м-крезол	2,0
гліцин	5,0
ЕДТК-Na	1,0
1М HCl	q.s. до pH8,8
1М NaOH	q.s. до pH8,8
вода для ін'єкцій	до 1000мл

Одержання:

20г мелоксикаму при 90°C розчиняють у 500мл водного розчину меглуміну (14г/500мл). Потім до розчину послідовно додають інші ексципієнти відповідно до наведеної вище рецептури. Після цього значення pH доводять до 8,8 додаванням 1-молярного розчину соляної кислоти і 1-молярного розчину гідроксиду натрію. На завершення до розчину додають воду, доводячи його об'єм до 1л.