



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44370 (13) C2

(51) B A61K31/55, C07D243/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ІНГІБУЄ ВІЛ-1 ЗВОРОТНУ ТРАНСКРИПТАЗУ

1

2

(21) 2000031668

(22) 11 08 1998

(24) 15 02 2002

(86) PCT/US98/16581, 11 08 1998

(31) 60/056,803

(32) 25 08 1997

(33) US

(46) 15 02 2002, Бюл. № 2, 2002 р.

(72) Грозінгер Карл Георг, US, Хаві Амаль А., US

(73) БЕРІНГЕР ІНГЕЛЬХЕЙМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ІНК., US

(56) 1 Патент США № 5569760

2 Патент США № 5620974

(57) 1 Фармацевтична композиція, що інгібуює ВІЛ-1 зворотну транскриптазу, яка містить невірапін як активну речовину і фармацевтично прийнятний носій, яка відрізняється тим, що вона містить невірапін у формі напівгідрату, що має розмір час-

тинок приблизно від 1 до 150 мікрон, і воду як носій

2 Фармацевтична композиція згідно з п. 1, яка відрізняється тим, що вона додатково містить карбомер 934Р, полісорбат 80, розчин сорбітолу, сахарозу, метилпарабен, пропілпарабен і гідроксид натрію при такому співвідношенні інгредієнтів (г/100 мл)

невірапін-напівгідрат	0,1-50
карбомер 934Р	0,17-0,22
полісорбат 80	0,01-0,2
розчин сорбітолу	5-30
сахароза	5-30
метилпарабен	0,15-0,2
пропілпарабен	0,02-0,24
гідроксид натрію (у вигляді 20%-ого розчину)	до рН 5,5-8,0 до об'єму
очищена вода	100,0 мл

Даний винахід стосується нової композиції, яка представляє собою фармацевтичну суспензію, що містить невірапін-напівгідрат

Невірапін, або 11-циклопропіл-5, 11-дигідро-4--метил-6Н-дипіридор [3,2-b 2',3'-e] [1,4]діазепін-6-он, є відомим засобом для лікування інфекції, викликаной ВІЛ-1 (вірусом імунodefіциту людини, тип 1). Для невірапіну заснована на специфічному інгібуванні ВІЛ-1-зворотної транскриптази. Його синтез і застосування описані в різних публікаціях, які включають, серед іншого патент США US 5366972, заявку на Європейський патент EP 0429987, заявку на патент США US 08/515093 (досє повіреного № 9/051-3-33, мито за видачу сплачено) і заявку на патент США US 08/371622 (досє повіреного № 1/981, мито за видачу сплачено). Таблетки вірамуну (Viramune®), фармацевтичного засобу, що містить невірапін у формі таблеток, недавно були дозволені Управлінням Міністерства торгівлі США по контролю за якістю харчових продуктів, медикаментів і косметичних засобів (US Food and Drug Administration) для використання при лікуванні ВІЛ-1-інфекції.

Angel et al. у Proc. 50th Annual Meeting of the Elec-

tron Microscopy Society of America, pp. 1326 - 1327 (1992) було виявлено, що невірапін існує в стабільній напівгідратній формі і метастабільній безводній формі. У цій же публікації описується спроба одержання з безводної форми сполуки водної суспензії невірапіну, придатної для використання в педіатричних цілях. Спроба не вдалася з тієї причини, що в процесі приготування водної суспензії безводний невірапін повільно перетворюється в напівгідратну форму, утворюючи кристали напівгідрату, які з часом стають такими великими, що це впливає на розчинення ліків і їх фармацевтичну характеристику.

Винахід являє собою водну суспензію напівгідратної форми невірапіну. Несподівано було встановлено, що поміщені у водну суспензію кристали напівгідрату зберігають постійний розмір протягом довгого часу. З цієї причини водні суспензії невірапін-напівгідрату є фармацевтично прийнятними.

Безводний невірапін може бути одержаний кожним з декількох відомих способів, включаючи способи, описані у вищезгаданих публікаціях.

Напівгідрат звичайно одержують перекристалізацією безводного матеріалу з водного середовища. Це може бути виконане шляхом обробки водної су-

(13) C2

(11) 44370

(19) UA

спенсії безводного матеріалу, який представляє собою вільну основу, сильною кислотою, такою як HCl, для одержання кислотної-адитивної солі. Цю сіль, у свою чергу, обробляють сильною основою, такою як NaOH, одержуючи при цьому вільну основу у вигляді осаду, у напівводратній формі. Осад видаляють з водного середовища шляхом фільтрації, промивають водою і сушать доти, поки вміст води не буде знаходитися в межах від 3,1 до 3,9% (мас.). Більш глибокого сушіння варто уникати через небезпеку перетворення напівдрату в безводну форму. Термін напівдрат використовується для позначення невіраліну, який містить приблизно 0,5 моль води.

Для використання фармацевтичне прийнятною водної суспензії розмір (у діаметрі) частинок напівдрату повинний бути в межах приблизно від 1 до 150 мікронів. Якщо необхідно, напівдрат, одержаний вищеописаним способом, може бути розмелений, щоб розмір його частинок задовольняв зазначеним межах.

Фармацевтично прийнятна водна суспензія невіралін-напівдрату може бути приготовлена шляхом додавання напівдрату до очищеної води в кількості від 1 до 50 мг невіралін-напівдрату на 1 мл води з подальшим перемішуванням. Композиція може додатково містити, не обмежуючись ними, звичайні фармацевтичні добавки, такі як суспензуючі агенти і/або агенти, що згущують, такі як, наприклад, полімери на основі целюлози або синтетичні полімери, переважно зшиті полімери, такі як карбомери, змочувачі, такі як, наприклад, ефіри поліетиленоксидів або поліоксиди етилен-сорбітану з жирними кислотами (полісорбати), підсопіджувачі або, ароматизуючі добавки, такі як сахароза, і консерванти, такі як, наприклад, парабени.

Необмежувальний приклад типової рецептури згідно з даним винаходом приведений у нижченаведений таблиці.

Таблиця 1

Компонент	Межі кількостей (г/100мл)
Невіралін-напівдрат	0,1 - 50
Карбомер 934P, NF	0,17 - 0,22
Полісорбат 80, NF	0,01 - 0,2
Розчин сорбітолу, USP	5 - 0
Сахароза, NF	5 - 30
Метилпарабен, NF	0,15 - 0,2
Пропілпарабен, NF	0,02 - 0,24
Гідроксид натрію, NF*	до pH 5,5 - 6,0
Очищена вода, USP	до об'єму 100,0мл

*) 20%-ий приготовлений розчин (NF [National Formulary] Національний фармакологічний довідник, USP [United States Pharmacopeia] Фармакопея США).

Нижче винахід докладніше пояснюється за допомогою не обмежувальних прикладів.

Приклад 1

Приготування невіралін-напівдрату

У футерований склом реактор, що містить 318 кг (безводного) невіраліну, завантажують 319 кг 37%-ої соляної кислоти зі швидкістю потоку, що забезпечує підтримку внутрішньої температури нижче 35°C. Суміш перемішують при 25 - 35°C доти, поки не розчиниться увесь матеріал. Розчин фільтрують і розбавляють 160 літрами очищеної води. Підтримуючи температуру нижче 40°C, нейтралізують розчин 25%-им розчином гідроксиду натрію. Суспензію кристалів, що утворюється в результаті, охолоджують протягом 30 хвилин до 15 - 20°C. Кристали відокремлюють на центрифугі, промивають очищеною водою і сушать при 30 - 40°C. Потім кристали сушать під вакуумом із застосуванням звичайної вакуумної барабанної сушарки протягом 8 - 24 годин, лоткової сушарки з циркуляцією повітря протягом 24 - 27 годин або відцентрової сушарки Titus® (TZD) протягом 1 - 8 годин. Суха речовина, що представляє собою напівдрат, сушать до залишкового вмісту води в межах від 3,1 до 3,9%, обумовленого на важеліях зі шкалою, градуйованою у відсотках вологості, при 100°C протягом 30 хвилин.

Приклад 2

Приготування невіралін-напівдрату

20 г (безводного) невіраліну суспензують у 100 мл води. До суміші, що перемішується, додають 30 мл концентрованої хлористоводневої кислоти при охолодженні для підтримки температури нижче 30°C. Через 10 - 20 хвилин фільтрують пофарбований розчин і нейтралізують додаванням 14,4 г гідроксиду натрію в 50 мл води. Осад, що утворюється, відфільтровують і промивають водою. Вологий кристалічний матеріал переносять на лотки і сушать при 35 - 45°C до залишкового вмісту води в межах від 3,1 до 3,9%. Одержаний напівдрат має точку плавлення 242 - 245°C і вміст води згідно з аналізом від 3,1 до 3,6%, або приблизно 0,5 моль води.

Приклад 3

Приготування водної (50 мг/5 мл) фармацевтичної суспензії невіралін-напівдрату

Вміст

Таблиця 2

Компонент	Кількість (г/100мл)
Невіралін-напівдрат	1,035
Карбомер 934P, NF	0,2100
Полісорбат 80, NF	0,05000
Розчин сорбітолу, USP	23,13
Компонент	Кількість (г/100мл)
Сахароза, NF	15,00
Метилпарабен, NF	0,1800
Пропілпарабен, NF	0,02400
Гідроксид натрію, NF*	q s до pH 5,5 - 6,0
Очищена вода, USP	q s до об'єму 100,0мл

*) 20%-ий приготовлений розчин

Спосіб обробки

Порцію очищеної води нагрівають до приблизно 70°C і при безперервному перемішуванні додають метилпарабен і пропіл парабен. Після того як парабени цілком розчинилися, розчин залишають охолоджуватися до температури нижче 35°C і потім при перемішуванні диспергують карбом ер 934Р в консервую чому розчині. рН доводять до значення 5,5 – 5,8 за допомогою 20%-го розчину гідроксиду натрію. Гель безперервно перемішують протягом приблизно 20 хвилин і повторно заміряють

рН. Перемішуючи додають розчин сорбіту. Потім додають сахарозу і продовжують перемішування протягом 30 хвилин. Розчиняють полісорбат 80 у порції очищеної води, потім додають невірапін до розчину полісорбату 80 і суміш гомогенізують протягом не менше ніж 40 хвилин. Лікарський концентрат невірапін/полісорбат 80 ретельно замішують у гель карбомеру. Потім додаванням очищеної води доводять суспензію до заданого об'єму або ваги і перемішують протягом 30 хвилин.