



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35955 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/44
A61K 9/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) РІДКА КОНЦЕНТРОВАНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ СПРЕЮ, ЩО МІСТИТЬ 3-ГІДРОКСИ-6-МЕТИЛ-2-ЕТИЛПІРИДИНУ СУКЦИНАТ (МЕКСИДОЛ)

1

(21) u200805777

(22) 05.05.2008

(24) 10.10.2008

(46) 10.10.2008, Бюл.№ 19, 2008 р.

(72) ТІМКО ВОЛОДИМИР ГРИГОРОВИЧ, UA, ГОМЖИН АНДРІЙ МИХАЙЛОВИЧ

(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ НАУКОВО-ВИРОБНИЧА ФІРМА "МІКРОХІМ", UA

(57) 1. Рідка фармацевтична композиція, що містить діючу речовину 3-гідрокси-6-метил-2-етилпіридину сукцинат (мексидол), допоміжні речовини та принаймні один розчинник, яка **відрізняється** тим, що вказана композиція придатна для використання у формі спрею, вміст діючої речовини в композиції становить 10-40 мас.%.
2. Рідка фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як розчинник використовується вода.
3. Рідка фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як розчинник використовується один з органічних розчинників: етиловий спирт, ізопропіловий спирт, бутиловий спирт; пропіленгліколь, бутиленгліколь, поліетиленгліколь,

2

поліпропіленгліколь, гліколієві складні ефіри; гліцерол; поліоксіетиленові спирти та інші.

4. Рідка фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як розчинник використовується суміш органічних розчинників, включаючи два або декілька розчинників: етиловий спирт, ізопропіловий спирт, бутиловий спирт; пропіленгліколь, бутиленгліколь, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, гліколієві складні ефіри; гліцерол; поліоксіетиленові спирти та інші.

5. Рідка фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як розчинник використовується суміш води та органічного розчинника у співвідношенні вагових частин від 1÷10 до 10÷1.

6. Рідка фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що до її складу включені поверхнево-активні речовини (змочувачі та солубілізатори): ПЕГ, Твін-60, Твін-80 та інші, дозволені для фармацевтичного застосування у кількості від 0,0 до 10,0 мас.%.
7. Рідка фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що до її складу включені органічні і/або неорганічні стабілізатори - сульфіти та бісульфіти та інші, дозволені для фармацевтичного застосування у кількості від 0,0 до 1,0 мас.%.
Характерною особливістю механізму

Корисна модель відноситься до медицини та полягає у створенні нової лікарської форми – спрею для сублінгвального застосування на основі існуючого активного фармацевтичного інгредієнту мексидол (3-гідрокси-6-метил-2-етилпіридину сукцинат).

Спектр фармакологічної дії мексидолу є достатньо широким, проте найбільш часто препарати на базі даній субстанції застосовуються в неврологічній практиці при гострих порушеннях мозкового кровообігу, атеросклеротичних порушеннях функцій головного мозку, дисциркуляторної енцефалопатії; у хірургії при гострих гнійно-запальних процесах брюшної порожнини; у психіатрії для купірування абстинентного синдрому обтяжуваного неврозоподібними та вегето-судинними розладами, а також при гострій інтоксикації нейролептиками та алкоголем.

Характерною особливістю механізму терапевтичної дії лікарських засобів на основі даної субстанції є те, що мексидол не зв'язується ні з одним із відомих типів специфічних кліткових рецепторів, являється потужним інгібітором вільно-радикальних процесів та перекисного окислення ліпідів; активує супероксиддисмутазу; змінює фізико-хімічні властивості кліткових мембран, підвищуючи в них вміст полярних фракцій ліпідів, знижує в'язкість та підвищує текучість мембран, зменшує відношення холестерол/фосфоліпіди; активує енергосинтезуючі функції мітохондрій та, в цілому, покращує енергетичний обмін клітин.

Висока терапевтична активність мексидолу, його здатність оказувати позитивний вплив на ключові ланки патогенезу різних захворювань, відсутність значних побічних ефектів, широкий терапевтичний діапазон та низка токсичність, а

(13) U

(11) 35955

(19) UA

також здатність потенціювати дію нейротропних препаратів являючись основою для розробки лікарських препаратів на основі даної субстанції в різних формах. До теперішнього моменту розроблені та впроваджені в лікувальну практику слідуючи лікарські засоби на основі субстанції мексидолу (3-гідроксі-6-метил-2-етилпіридину сукцинат):

- 1) 5% розчин для ін'єкцій в ампулах по 2мл;
- 2) таблетки по 125мг вкриті оболонкою;
- 3) капсули по 100мг.

Кожна із зазначених форм має як переваги, так і певні недоліки.

Застосування ін'єкційної форми у вигляді 5% водного розчину мексидолу (Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд. 13, 1997, т.2, с.197) забезпечує максимальну біодоступність, що дозволяє достатньо надійно прогнозувати терапевтичний ефект з огляду чіткої передбачуваності фармакокінетичних характеристик, однак широке застосування ін'єкційних лікарських засобів обмежується вимогами стаціонару або амбулаторії, оскільки потребує наявності кваліфікованого персоналу та дотримання відповідних санітарних вимог. Умови транспортування та зберігання крихких скляних ампул також суттєво обмежують сферу застосування ін'єкційних препаратів мексидолу у «полевих» умовах.

Таблетки мексидолу мають високий процент допоміжних речовин – 60,0-80,0% маси таблетки (Патент РФ № RU 2065299). Високий вміст в ядрі таблетки таких допоміжних речовин, як крохмаль (16,7-33,3%) та глина біла (16,7-33,3%) не забезпечує стабільної якості таблеток, навіть на стадії виготовлення ядра таблеток жовтіє (Патент РФ № RU 2145855). Окрім того, таблетки мають порівняну низку біодоступність. З огляду високої реакційної здатності мексидолу для підвищення стабільності препаратів на таблетки наноситься полімерне покриття. Нанесення полімерної оболонки ускладнює технологію виготовлення лікарської форми та додатково збільшує вміст допоміжних речовин.

Капсульні форми лікарських засобів на основі мексидолу характеризуються декілька більш низьким вмістом допоміжних речовин – порядку 50,0% маси капсульного порошку. Однак стабільність готової лікарської форми низька – спостерігається пожовтіння капсульної маси. З метою підвищення стабільності готових лікарських засобів, які містять мексидол, було запропоновано вводити до їх складу стабілізатор – янтарну кислоту (Патент РФ № RU 2205640). Однак введення вказаного стабілізатора суттєво не збільшує стабільності капсульної маси. Біодоступність препаратів мексидолу в формі капсул також низька, як і у таблетках.

Таким чином, ін'єкційна форма (5% розчин) характеризується високою біодоступністю, коротким часом досягнення терапевтичної концентрації, низьковаріабельною фармакокінетикою (зважаючи на виключення процесів звільнення та абсорбції діючої речовини) та, відповідно, надійно прогнозуємими фармакодинамічними ефектами,

однак застосування ін'єкційних розчинів потребує дотримання комплексу вимог та участі кваліфікованого персоналу, що суттєво обмежує можливості її використання поза госпітальною сферою та особливо в «полевих» умовах. Тверді лікарські форми мексидолу (таблетки по 125мг, та капсули по 100мг) характеризуються більш низкою біодоступністю в порівнянні з ін'єкційним розчином, гіршою прогнозованістю фармакокінетичних характеристик (з огляду варіабельності вимог вивільнення та абсорбції) та, відповідно, менш точно прогнозуємими фармакодинамічними ефектами.

В основу корисної моделі поставлена задача утворення стабільної фармацевтичної композиції в формі спрею для сублінгвального застосування на основі 3-гідроксі-6-метил-2-етилпіридину сукцинату (мексидолу), шляхом якісного та кількісного підбору компонентів, яка б забезпечила необхідну розчинність основного компоненту та при сублінгвальному введенні якої в об'ємі 100-300 мікролітрів досягалась ефективна концентрація мексидолу в плазмі крові та реалізовувалась терапевтична дія даного лікарського засобу на організм людини.

В відмінну від існуючих лікарських форм мексидолу, пропонована фармацевтична композиція має рядок суттєвих переваг, а саме:

- характеризується більш високою біодоступністю в порівнянні з твердими лікарськими формами, величина якої відповідає біодоступності ін'єкційного розчину;

- є більш безпечною у використанні в порівнянні з ін'єкційною формою та не потребує яких-небудь спеціальних умов застосування;

- є більш ефективною, надійною та зручною у застосуванні в порівнянні з існуючими твердими лікарськими засобами, які містять мексидол;

- є більш стабільною в порівнянні з існуючими лікарськими формами у вигляді ін'єкційних розчинів, гранульованих порошків в капсулах та таблетках для перорального застосування.

Крім того, враховуючи суттєві відмінності фармакокінетичних параметрів ін'єкційної (Stax=3,5-4,0мкг/мл, MRT=0,7-1,3 годин) та твердої форм (Stax=0,05-0,1мкг/мл, MRT=4,9-5,2 годин) препаратів мексидолу, тільки нова спреєва форма дозволяє створювати високі плазменні концентрації мексидолу в ургентних ситуаціях (інсульт, черепно-мозкові травми, гострі екзогенні отруєння та інш.) при неможливості застосування або відсутності ін'єкційного розчину.

Поставлена задача досягається шляхом винаходу складу стабільної фармацевтичної композиції для виготовлення концентрованого розчину, який містить мексидол, підбором допоміжних речовин та їх співвідношенням, а також вибором розчинників у необхідному поєднанні та кількості.

Якісний та кількісний підбір компонентів фармацевтичної композиції у вигляді сублінгвального спрею забезпечує достатню розчинність діючої речовини – 3-гідроксі-6-метил-2-етилпіридину сукцинату (мексидолу) для одержання концентрованого стабільного розчину, сублінгвальне введення якого людині в об'ємі 100-

300 мікролітрів забезпечує досягнення ефективної концентрації мексидолу в плазмі крові та реалізацію терапевтичної дії на організм. Тип механічного насоса вибраний із вже існуючих та використовуємим у фармацевтичній промисловості.

Під терміном «розчинник» розуміється будь-який розчинник або суміш розчинників, які здатні до змішування в композиції у бажаній кількості та добавкою яких може бути отримана фармацевтична композиція, у 100 мікролітрах якої міститься 10,0-40,0мг мексидолу. У якості розчинника використовується будь-яка сполука або їх суміш, дозволені для фармацевтичного використання, несущі гідроксильні (або інші) функціональні групи та здатні розчиняти інгредієнти фармацевтичної композиції, а саме: вода; спирти – етиловий спирт, ізопропіловий спирт, бутиловий спирт; гліколі – пропіленгліколі, бутиленгліколі, поліетиленгліколі (ПЕГ), поліпропіленгліколі, гліколієві складні ефіри; глицерол; поліоксиетиленові спирти та інші.

Переважним розчинником для заявленої фармацевтичної композиції є суміш води та етилового спирту у співвідношенні вагових частин від 1÷10 до 10÷1. Заявлена фармацевтична композиція поряд зі сумішшю води та етилового спирту у співвідношенні вагових частин від 1÷10 до 10÷1 може містити від 20,0% інших органічних розчинників, а саме спиртів – ізопропілового спирту, бутилового спирту; гліколей – пропіленгліколей, бутиленгліколей, поліетиленгліколей, поліпропіленгліколей, гліколієвих складних ефірів; глицеролу; поліоксиетиленових спиртів та інші.

Заявлена фармацевтична композиція може містити поверхньо-активні речовини наступного складу:

- ПЕГ, Твін-60 та Твін-80 та інші, у кількості до 10,0%, які є змачувачами та солубілізаторами.

Заявлена фармацевтична композиція може містити органічні та/або неорганічні стабілізатори – сульфіти та бісульфіти та інші, дозволені для фармацевтичного використання у кількості до 1,0%.

Лікарський засіб мексидол у формі спрею для сублінгвального застосування аналізують відповідно Державній Фармакопеї України (2004г) по наступним показникам:

1. Кольоровість розчину;
2. Прозорість;
3. Середній об'єм препарату в одній дозі;
4. Вміст основної речовини в одній дозі.

Нижче наведені засоби отримання нової фармацевтичної композиції придатної для застосування у формі сублінгвального спрею, в якій міститься 3-гідроксі-6-метил-2-етилпіридину сукцинат (мексидол).

Приклад 1. В ємність завантажують 85,0г знеосоленої води та при перемішуванні та температурі 40-50°C додають 15,0г 3-гідроксі-6-метил-2-етилпіридину сукцинату. Масу перемішують до повного розчинення, охолоджують та передають на пакування в аерозольні ба-

лони (флакони), які обладнані механічним насосом-дозатором.

Результати аналізу отриманої фармацевтичної композиції наведені в таблиці 1.

Мексидол приготований у формі спрею, відповідно прикладу 1, не випадає в осадок при тривалому зберіганні такого спрею в звичайних умовах, а також при нагріванні до 50°C та послідовному охолодженні спрею, його многократному замороженні та розмороженні. У кожній порції спрею, викиданому насосом-дозатором при належному поводженні з ним (100,0±10,0 мікролітрів композиції), міститься задана кількість діючої речовини (15,0±3,0мг).

Приклад 2. Приготування фармацевтичної композиції проводять аналогічно прикладу 1, але як розчинник використовується етанол.

Результати аналізу отриманої фармацевтичної композиції наведені в таблиці 1.

Мексидол приготований у формі спрею, відповідно прикладу 2, не випадає в осадок при тривалому зберіганні такого спрею в звичайних умовах, а також при нагріванні до 50°C та послідовному охолодженні спрею, його многократному замороженні та розмороженні. У кожній порції спрею, викиданому насосом-дозатором при належному поводженні з ним (100,0±10,0 мікролітрів композиції), міститься задана кількість діючої речовини (15,0±3,0мг).

Приклад 3. В ємність завантажують 73,0г 40% етилового спирту та при перемішуванні та температурі 40-50°C додають 27,0г 3-гідроксі-6-метил-2-етилпіридину сукцинату. Масу перемішують до повного розчинення, охолоджують та передають на пакування в аерозольні балони (флакони), які обладнані механічним насосом-дозатором.

Результати аналізу отриманої фармацевтичної композиції наведені в таблиці 1.

Мексидол приготований у формі спрею, відповідно прикладу 3, не випадає в осадок при тривалому зберіганні такого спрею в звичайних умовах, а також при нагріванні до 50°C та послідовному охолодженні спрею, його многократному замороженні та розмороженні. У кожній порції спрею, викиданому насосом-дозатором при належному поводженні з ним (100,0±10,0 мікролітрів композиції), міститься задана кількість діючої речовини (27,0±5,4мг).

Приклад 4. В ємність завантажують суміш, яка містить знеосолену воду, етанол та пропіленгліколь у співвідношенні вагових частин 50:50:10 (загальна маса 72,9г) та 0,1г сульфиту натрію та при перемішуванні та температурі 40-50°C додають 27,0г 3-гідроксі-6-метил-2-етилпіридину сукцинату. Масу перемішують до повного розчинення, охолоджують та передають на пакування в аерозольні балони (флакони), які обладнані механічним насосом-дозатором.

Результати аналізу отриманої фармацевтичної композиції наведені в таблиці 1.

Мексидол приготований у формі спрею, відповідно прикладу 4, не випадає в осадок при тривалому зберіганні такого спрею в звичайних умовах, а також при нагріванні до 50°C та

послідуючому охолодженні спрею, його многократному замороженні та розмороженні. У кожній порції спрею, викиданому насосом-дозатором при належному поводженні з ним ($100,0 \pm 10,0$ мікролітрів композиції), міститься задана кількість діючої речовини ($27,0 \pm 5,4$ мг).

Приклад 5. Приготування фармацевтичної композиції проводять аналогічно прикладу 4, але діючу речовину – 3-гідроксі-6-метил-2-етилпіридину сукцинат розчиняють в 73 г суміші, яка містить знесолену воду, етанол та пропіленгліколь у співвідношенні вагових частин 50:50:10 (загальна маса 72,0 г) та 1,0 г ПЕГ-400. Масу перемішують до повного розчинення, охолоджують та передають на пакування в аерозольні балони (флакони), які обладнані механічним насосом-дозатором.

Результати аналізу отриманої фармацевтичної композиції приведені в таблиці 1.

Мексидол приготований у формі спрею, відповідно прикладу 5, не випадає в осадок при тривалому зберіганні такого спрею в звичайних умовах, а також при нагріванні до 50°C та послідовному охолодженні спрею, його многократному замороженні та розмороженні. У кожній порції спрею, викиданому насосом-дозатором при належному поводженні з ним ($100,0 \pm 10,0$ мікролітрів композиції), міститься задана кількість діючої речовини ($27,0 \pm 5,4$ мг).

Приклад 6. В ємність завантажують 65,0 г суміші, яка містить знесолену воду, етанол та пропіленгліколь у співвідношенні вагових частин 50:50:10 (загальна маса 63,9 г), 1,0 г ПЕГ та 0,1 г сульфату натрію, та при перемішуванні та температурі $40-50^\circ\text{C}$ додають 35,0 г 3-гідроксі-6-метил-2-етилпіридину сукцинату. Масу перемішують до повного розчинення, охолоджують та передають на пакування в аерозольні ба-

лони (флакони), які обладнані механічним насосом-дозатором.

Результати аналізу отриманої фармацевтичної композиції наведені в таблиці 1.

Мексидол приготований у формі спрею, відповідно прикладу 6, не випадає в осадок при тривалому зберіганні такого спрею в звичайних умовах, а також при нагріванні до 50°C та послідовному охолодженні спрею, його многократному замороженні та розмороженні. У кожній порції спрею, викиданому насосом-дозатором при належному поводженні з ним ($100,0 \pm 10,0$ мікролітрів композиції), міститься задана кількість діючої речовини ($35,0 \pm 7,0$ мг).

Приклад 7. В ємність завантажують 59,0 г суміші, яка містить знесолену воду, етанол та пропіленгліколь у співвідношенні вагових частин 50:50:10 (загальна маса 57,9 г), 1,0 г ПЕГ та 0,1 г сульфату натрію та при перемішуванні та температурі $40-50^\circ\text{C}$ додають 41,0 г 3-гідроксі-6-метил-2-етилпіридину сукцинату. Масу перемішують до повного розчинення, охолоджують та передають на пакування в аерозольні балони (флакони), які обладнані механічним насосом-дозатором.

У приготованої фармацевтичної композиції відповідно прикладу 7 відбувається випадіння кристалів діючої речовини, що є неприпустимим для спреєвих форм лікарських препаратів.

Відсутність стабілізатора в складі композиції приводить до незначного забарвлення при тривалому зберіганні, а його великий вміст понад 1,0% не впливає на властивості стабільності (не має доцільності використання).

Збільшення вмісту ПАВ (понад 10%) призводить до зменшення розчинності, а повна відсутність - не сприяє повному розчиненню мексидолу.

Таблиця 1

Лікарський засіб у формі спрею, який містить як діючу речовину мексидол (3-гідроксі-6-метил-2-етилпіридину сукцинат)

Найменування показника	Допустимі норми												Методи контролю
	Приклад 1 вміст мексидолу 15 г		Приклад 2 вміст мексидолу 15 г		Приклад 3 вміст мексидолу 27 г		Приклад 4 вміст мексидолу 27 г		Приклад 5 вміст мексидолу 27г		Приклад 6 вміст мексидолу 35 г		
	після приготування	після зберігання	після приготування	після зберігання	після приготування	після зберігання	після приготування	після зберігання	після приготування	після зберігання	після приготуван ня	після зберігання	
Кольоровість розчину	безбарвна або злегка жовтувата рідина	безбарвна або злегка жовтувата рідина	безбарвна або злегка жовтувата рідина	безбарвна або злегка жовтувата рідина	безбарвна або злегка жовтувата рідина	безбарвна або злегка жовтувата рідина	безбарвна або злегка жовтувата рідина	безбарвна або злегка жовтувата рідина	безбарвна або злегка жовтувата рідина	безбарвна або злегка жовтувата рідина	безбарвна або злегка жовтувата рідина	безбарвна або злегка жовтувата рідина	ДФУ 2004г, п 2.2.2
Прозорість	прозора	прозора	прозора	прозора	прозора	прозора	прозора	прозора	прозора	прозора	прозора	прозора	ДФУ 2004г, п 2.2.1
Середній об'єм препарату в одній дозі, повинен знаходитись в інтервалі 0,090-0,1110 мл,	0,104	0,102	0,102	0,102	0,101	0,101	0,102	0,104	0,104	0,104	0,104	0,104	ДФУ 2004 г
RSD %, не більш	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
Вміст основної речовини в одній дозі, який знаходиться в межах 0,0130-0,0165 г	0,0157	0,0155	0,0152	0,0152	-	-	-	-	-	-	-	-	
0,0236-0,0288 г	-	-	-	-	0,0271	0,0271	0,0269	0,0269	0,0272	0,0272	0,0353	0,0353	