



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42061 (13) C2

(51) 7 A61K31/4439, C07D401/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ, ЩО МІСТИТЬ ІНГІБІТОРИ ПРОТОННОГО НАСОСА**

(21) 97115326

(22) 29 03 1996

(24) 15 10 2001

(31) 08/416,275

(32) 04 04 1995

(33) US

(86) PCT/US96/04355, 29 03 1996

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р

(72) Дейв Кошик Дж., GB, Уілльямс Джеймс Б., US

(73) МЕРК ЕНД КО, ІНК, US

(56) WO 94/25070

**(57) 1** Фармацевтична композиція для перорального введення, що містить інгібітор протонного насоса, загусник, підлугувуючий агент та гідрофобний олійний носій

2 Композиція по п 1, в якій вказаний інгібітор протонного насоса являє собою омепразол

3 Композиція по п 1, в якій вказаний загусник являє собою гідрогенізовану касторову олію

4 Композиція по п 1, в якій вказаний гідрофобний олійний рідкий носій являє собою тригліцерид капринової /каприлової кислоти

5 Композиція по п 2, в якій вказаний підлугувуючий агент являє собою сорбат калію

6 Композиція по п 1, в якій вказаний інгібітор протонного насоса складає приблизно від 1 до 35 % по масі, а загусник складає приблизно від 2 до 9 % по масі

7 Композиція по п 6, в якій вказаний інгібітор протонного насоса являє собою омепразол, вказаний загусник являє собою гідрогенізовану касторову олію та вказаний гідрофобний рідкий носій являє собою тригліцерид капринової /каприлової кислоти

8 Композиція по п 1, в якій вказаний інгібітор протонного насоса являє собою омепразол, вказаний загусник являє собою гідрогенізовану касторову олію, вказана гідрофобна олія являє собою тригліцерид капринової/каприлової кислоти та вказаний підлугувуючий агент являє собою сорбат калію

У даному винаході пропонується стабільна пероральна фармацевтична композиція у формі пасти, що містить у якості активного інгредієнту інгібітор протонного насоса. Композиція придатна для доставки лабільних у кислоті лікарських засобів тваринам, зокрема коням, та людям, що мають складнощі під час ковтання твердих лікарських форм, таких як таблетки та капсули.

Інгібітори протонного насоса (ІПН) становлять собою ефективні інгібітори секреції шлункової кислоти за рахунок інгібування  $H^+/K^+$  АТР-ази, ферменту, що утягнений у кінцеву стадію виробки іону водня у паріетальних клітинах. Таким чином ІПН одержали застосування під час лікування хвороб людини, що пов'язані з шлунковою кислотою. Ці хвороби включають виразку шлунку та дванадцятипалої кишки. Пептичні виразки є також розповсюдженими у деяких тварин, зокрема, у коней. Хоча етіологія гастроудоденальних виразок у коней не встановлена, є думка, що у деяких випадках важливу роль грає стрес.

ІПН є високо лабільним у кислоті та, за рахунок цього, пероральні складки покриті ентєросо-

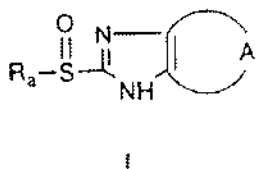
любільною оболонкою. Покриті ентєросолюбільною оболонкою складки є коштовними та такими, що вимагають значних витрат час під час виробництва, та вимагають складної технології та устаткування. Ще одним недоліком покритого ентєросолюбільною оболонкою складу є його чутливість до вологості.

Джерело WO 94/25070 описує пероральну композицію, що містить інгібітор протонного насоса у формі покритих ентєросолюбільною оболонкою сухих часток, що змішані з сухим геопутворюючим агентом, суміш може бути перед введенням приготувана у вигляді пастоподібного гелю. Таким чином, композиція вимагає ентєросолюбільного покриття, що після цього за собою вицєзгадані недоліки, що пов'язані з таким складом. Крім того, так як такий вологий гелі не є стабільним під час довгострокового зберігання при кімнатній температурі, він не може вироблятися та продаватися у вигляді готового до споживання складу, але повинен бути приготований ex tempore, під час прийому, що робить його незручним для використання.

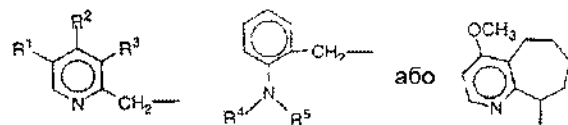
Описаний у цій заявці склад становить собою стабільний, готовий до споживання склад у вигляді півтвердої пасти, що містить інгібітор протонного насосу, що придатний для введення тваринам, таких як коні, велика рогата худоба, свині, та людям, котрі мають складнощі під час ковтання твердих лікарських форм, таких як таблетки та капсули. Даний винахід може бути легко введено коням та легко приймається цими тваринами. Склад згідно даному винаходу є стабільним під час довгострокового зберігання при кімнатній температурі.

Згідно даному винаходу запропонується стабільна, готова до споживання пероральна композиція у вигляді пасти, що містить ІПН, котра може бути легко введена тваринам, таким як коні. Більш конкретно, дана композиція містить один або декілька інгібіторів протонного насосу, гідрофобний олійний носій, що підпругує агент та загусник.

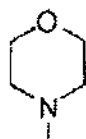
Інгібітори протонного насосу, що використовуються у даному винаході становлять собою сполуки загальної формули



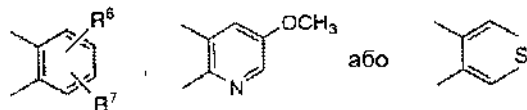
де  $R_a$  становить



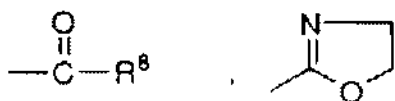
$R^1$  та  $R^2$  незалежно вибрані з числа наступних водень, низший алкіл, низша алкоксигрупа та галоген,  $R^3$  вибраний з числа наступних водень, низший алкіл, низша алкоксигрупа, (низша алкокси) - (низша алкокси)група, низша фторалкоксигрупа та



$R^4$  та  $R^5$  незалежно вибрані з низшого алкілу,  $A$  становить собою

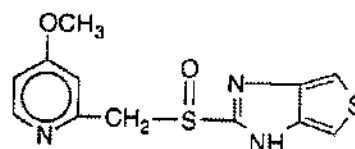
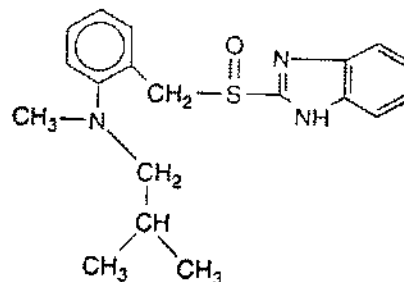
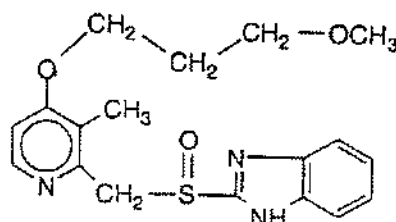
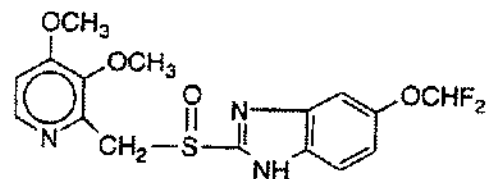
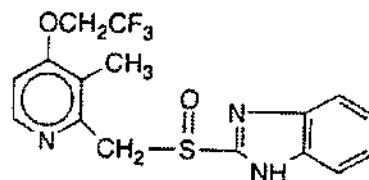
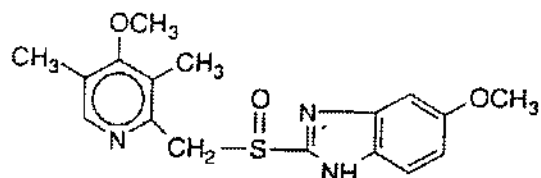


$R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрані з числа наступних водень, низший алкіл, низша алкоксигрупа, низша фторалкоксигрупа, низший фторалкіл, галоген,



де  $R^8$  становить низший алкіл або низшу алкоксигрупу

Прикладами інгібіторів протонного насосу формули I є



Фіг 1 омепразол

Фіг 2 ланзопразол

Фіг 3 пантопразол

Фіг 4 E - - - 3810

Фіг 5 лемінопразол

Фіг 6 S - - - 4216

Переважаючим інгібітором протонного насосу, що використовується у даному винаході, є сполука, відома як омепразол (omeprazole). Інгібіторами протонного насосу, що використовуються у даному винаході, є відомі у технології сполуки, та способи їх одержання можуть бути винайдені у літературі. Наприклад, омепразол описаний у EP 5129, ланзопразол (lanzoprazole) у EP 174726, пантопразол (pantoprazole) у EP 174726, пантопразол (pantoprazole) у EP 166287, та лемінопразол (leminoprazole) - у GB 2163747.

Гідрофобний олійний рідкий носій може становити собою любую фармацевтично придатну

олію, котра є нерозчиненою або практично нерозчиненою у воді, приклади включають мінеральну олію, міндальну олію, бавовняну олію, етилолеат, ізопропілмірістат, ізопропілпальмітат, мірістиловий спирт, оксидодеканоїл, олівову олію, арахісову олію, сафпорову олію, сезамову олію, соєву олію та сквален. Переважна гідрофобна олійна рідина становить собою один або декілька тригліцеридів C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-карбонових кислот, переважним тригліцеридом є тригліцерид капрінової кислоти або тригліцерид каприлової кислоти, або суміш, така як продукт, відомий під назвою Miglyol 810<sup>®</sup> (Huls America, Inc., New Jersey).

Загусник може складати собою любий фармацевтично придатний загусник, котрий не розчинений або практично не розчинений у воді, приклади включають діоксид кремнію, воски, такі як касторовий воск або гідрогенізовану касторову олію, парафін, цетостеаріловий спирт та тому подібне. Переважним гідрофобним загусником є гідрогенізована касторова олія.

Придатними підлугувуючими агентами є, наприклад, фармацевтично придатні амінові основи, такі як триетаноламін, або солі карбонових кислот, такі як ацетат натрію, цитрат натрію, сорбат калію та таке подібне. Переважним підлугувуючим агентом є сорбат калію.

Наведена композиція може включати додаткові інгредієнти, звичайно використовуємі під час складання лікарських препаратів для людини та у ветеринарії. Наприклад, можуть додаватися смакові добавки, такі як коригенти з смаком карамелі, моркви, яблука та ковбаси, фарбувачі, такі як оксид заліза, діоксид титану, алюмінієві лаки, підсолоджувачі, такі як цукор, натрій-сахарин, консерванти, такі як парабени, антиоксиданти, такі як 2,6-ді-трет-бутил-п-крезол та трет-бутил-4-метоксифенол, та регулюючи в'язкість агенти, такі як білий воск або синтетичні воски, такі як гліцерілтрибегенат, гліцерилтримірістат, гідрогенізовані гліцериди кокосової олії.

Композиція згідно даного винаходу може бути одержана згідно диспергування активного інгредієнту, інгібітору протонного насосу, у формі порошка у гідрофобному рідкому носії, що містять любі інші ексціпієнти, за виключенням загусника. Потім до суміші додають загусник та перемішують до одержання бажаної консистенції. Одержаний таким чином склад у вигляді пасти може використовуватися для заповнення дозируючих шприців, котрі можуть використовуватися для безпосереднього введення активного лікарського препарату тварині, що вимагає лікування.

Кількість інгібітора протонного насосу у кінцевій композиції може змінюватися від 1 до 35 відсотків по масі переважно від приблизно 1 до приблизно 25% по масі. Загусник складає приблизно від 2 до 9 відсотків у кінцевій композиції, переважно, він складає від приблизно 5 до приблизно 7% по масі. Гідрофобний носій наведений у кількості приблизно від 60 до 95 відсотків, у залежності від кількості інших ексціпієнтів у пасти. Підлугувуючий агент використовується у кількості, що достатня для того, щоби забезпечити некіслотне середовище для лабільних інгібіторів протонного насосу, у типовому випадку кількість підлугувуючого агента складає від приблизно 0,01 до приблизно 2% по масі, та звичайно достатньо 0,1%.

Включення лабільної у кислоти лікарської речовини у вказаний склад дає у результаті добру на смак пероральну та фармацевтично стабільну пасту. Винахід та фармакологічно активний інгредієнт захищаються стабільними.

Композиція згідно даному винаходу придатна для лікування хвороб типу пептичних виразок у тварин та людини. Вона може використовуватися для того, щоб доставляти лабільні у кислоти лікарські препарати перорально з метою їх системної активності у випадку тварин. Композиція також може використовуватися для доставки лабільних у кислоти лікарських препаратів у випадку людини, що має складнощі під час ковтання твердих лікарських форм, такі як покриті ентросоліюльним покриттям таблетки та капсули. Композиція може вводитися прямо у рот тварині, такий як кінь, котрому потрібна противиражкова терапія, переважно використовується дозируючий пасту шприц, щоб полегшити введення лікарського препарату. Консистенція цієї пасти така, що вона не може легко витекти або бути викиданою, коли її розмістити на дорзальну частину язика тварини. Паста практично вільна від бульбашок повітря, що покращує точність дозирования. Інша перевага цього складу полягає у тому, що можуть вводитися індивідуальні дози.

Кількість композиції, котру треба ввести, може змінюватися у залежності від конкретного виду тварини, що потребує лікування, конкретного активного інгредієнту у композиції, важкості хвороби, фізичного стану хворої тварини та інших факторів. Кваліфікований в області лікування виразок лікар або ветеринар легко може визначити придатну дозу для конкретного реципієнту, що потребує лікування. У цілому, може використовуватися діапазон доз від приблизно 0,2 мг/кг до приблизно 20 мг/кг.

Наступні приклади наведені для того, щоб більш повно проілюструвати винахід, та не можуть пояснюватися як такі, що обмежують об'єм даного винаходу любим чином.

#### Приклад 1

|   |        |
|---|--------|
| Порошок омепразолу                        | 25,0 г |
| Тригліцерид капрінової/каприлової кислоти | 67,9 г |
| Сорбат калію                              | 0,1 г  |
| Гідрогенізована касторова олія            | 7,0 г  |

Сорбат калію (та, коли він присутній, додаткові ексціпієнти, інші ніж лікарський засіб або загусник) додають до тригліцериду капрінової/каприлової кислоти (Miglyol 810<sup>®</sup>) під час перемішування. Потім додають порошок омепразолу під час перемішування. Насамкінець, додають гідрогенізовану касторову олію та перемішування продовжують на протязі приблизно 30 хвилин.

#### Приклад 2

|   |        |
|---|--------|
| Порошок омепразолу                        | 25,0 г |
| Тригліцерид капрінової/каприлової кислоти | 67,8 г |
| Мапіко жовтий (mapico yellow)             | 0,1 г  |
| Сорбат калію                              | 0,1 г  |
| Гідрогенізована касторова олія            | 7,0 г  |

Згідно методики з прикладу 1 готували пасту вищевказаного складу, що містить омепразол

**Приклад 3**

|   |        |
|---|--------|
| Порошок омепразолу                        | 25,0 г |
| Тригліцерид капрінової/капрілової кислоти | 67,8 г |
| Мапіко червоний (marisco red)             | 0,1 г  |
| Сорбат калію                              | 0,1 г  |
| Гідрогенізована касторова олія            | 7,0 г  |

Згідно методики з прикладу 1 готували пасту вищевказаного складу, що містить омепразол

**Приклад 4**

|   |        |
|---|--------|
| Порошок омепразолу                        | 10,0 г |
| Тригліцерид капрінової/капрілової кислоти | 84,0 г |
| Триетаноамін                              | 1,0 г  |
| Діоксид кремнію                           | 5,0 г  |

Згідно методики з прикладу 1 готували пасту вищевказаного складу, що містить омепразол

**Приклад 5**

|   |        |
|---|--------|
| Порошок омепразолу                        | 22,0 г |
| Тригліцерид капрінової/капрілової кислоти | 67,8 г |
| 2,6-Ді-трет-бутил-п-крезол                | 0,01 г |
| Мапіко жовтий (marisco yellow)            | 0,1 г  |
| Сорбат калію                              | 0,1 г  |
| Гідрогенізована касторова олія            | 7,0 г  |

Згідно методики з прикладу 1 готували пасту вищевказаного складу, що містить омепразол

Тираж 50 екз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»  
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101  
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03