



УКРАЇНА

(19) UA (11) 49955 (13) C2

(51) B A61K31/40, A61P25/06

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

(54) ВОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ГЕМІСУЛЬФАТ ЕЛЕТРИПТАНУ І КОФЕЇН

1

(21) 99126573  
(22) 01 07 1998  
(24) 15 10 2002  
(86) PCT/EP98/04176, 01 07 1998  
(31) 9714081 8  
(32) 03 07 1997  
(33) GB  
(31) 9718270 3  
(32) 28 08 1997  
(33) GB  
(46) 15 10 2002, Бюл. № 10, 2002 р  
(72) Хардінг Валері Деніс, GB, Біплотт Анн, GB  
(73) ПФАЙЗЕР, ІНК., US  
(56) WO-A-96/06842  
(57) 1 Водна фармацевтична композиція, яка містить від 5 до 200 мг/мл гемісульфату елетриптану і від 0,5 до 2,0% маса/об'єм кофеїну  
2 Композиція згідно з п. 1, яка містить від 40 до 160 мг/мл гемісульфату елетриптану  
3 Композиція згідно з п. 1 або 2, яка містить від 60 до 120 мг/мл гемісульфату елетриптану  
4 Композиція згідно з будь-яким з попередніх пунктів, яка містить від 1,0 до 2,0% маса/об'єм кофеїну  
5 Композиція згідно з будь-яким з попередніх пунктів, яка додатково містить антиоксидант  
6 Композиція згідно з п. 5, в якій антиоксидантом є лимонна кислота  
7 Композиція згідно з п. 6, в якій лимонна кислота присутня у кількості до і включно 1,0 % маса/об'єм  
8 Композиція згідно з п. 7, в якій лимонна кислота присутня у кількості від 0,2 до 0,4 % маса/об'єм  
9 Композиція згідно з п. 5, в якій антиоксидантом є аскорбінова кислота  
10 Композиція згідно з будь-яким з попередніх пунктів, яка додатково містить етанол  
11 Композиція згідно з п. 10, в якій етанол присутній у кількості до і включно 20,0 % маса/об'єм  
12 Композиція згідно з п. 11, в якій етанол присутній у кількості від 2,0 до 10,0 % маса/об'єм

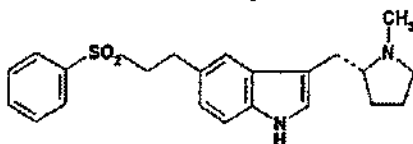
2

13 Композиція згідно з п. 12, в якій етанол присутній у кількості від 2,0 до 6,0 % маса/об'єм  
14 Композиція згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в яку додано буферний розчин до досягнення показника pH від 4,0 до 9,0  
15 Композиція згідно з п. 14, в яку додано буферний розчин до досягнення показника pH від 7,5 до 8,5  
16 Композиція згідно з п. 14, в яку додано буферний розчин до досягнення показника pH від 4,0 до 5,0  
17 Композиція за будь-яким з пунктів 6 - 8 і 10 - 15, яка містить  
120 мг/мл гемісульфату елетриптану,  
1,5 % маса/об'єм кофеїну,  
0,3 % маса/об'єм лимонної кислоти і  
5 % маса/об'єм етанолу  
і в яку додано буферний розчин до рівня pH від 7,5 до 8,5, переважно приблизно pH 8,0  
18 Композиція згідно з п. 17, яка як буферний розчин містить трис(гідроксиметил)метиламін і гідроксид натрію  
19 Композиція згідно з будь-яким з попередніх пунктів для використання як медикаменту  
20 Спосіб лікування захворювання або стану у людини, у випадку яких призначається селективний агоніст 5-HT<sub>1</sub> рецепторів, який передбачає введення людині ефективної кількості композиції згідно з будь-яким з пп. 1 - 18  
21 Спосіб лікування захворювання або стану у людини, вибраного з мігрені, гіпертензії, депресії, блювання, тривоги, розпаду апетиту, ожиріння, зловживання ліками, гістамінового головного болю, болю, хронічної пароксизмальної гемікранії і головного болю, зумовленого судинними захворюваннями, який передбачає введення людині ефективної кількості композиції згідно з будь-яким з пп. 1 - 18  
22 Спосіб згідно з п. 21 для лікування мігрені

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять гемісульфат елетриптану. Більш точно він стосується водних фармацевтичних композицій, що містять гемісульфат елетриптану, стабілізованих кофеїном.

Елетриптан (UK-116,044), 3-([1-метилпіролідин-2(R)-іл]-іл)метил-5-(2-фенілсульфонілетил)-1H-індол є селективним агоністом рецепторів типу 5-HT<sub>1</sub>, який одержується для лікування мігрени.

(13) C2  
(11) 49955  
(19) UA



Елетриптан

Елетриптан описаний у WO-A-92/06973

Гемісульфат елетриптану (молекулярна маса = 431,6) має вищу розчинність у воді (>100 мг/мл @ 4°C), ніж сам елетриптан, його альфа- і бета-поліморфи, зокрема, описані у WO-A-96/06842. Проте, гемісульфат елетриптану є гідролітично нестійким, внаслідок чого він розкладається в умовах гідролізу та окиснення у водних розчинах. Насправді ж, при витримуванні розчину цієї солі у водному буфері з pH 8 протягом 12 тижнів при температурі 50°C в результаті розкладу залишається 85% елетриптану (відносно первинної маси). З допомогою методик ВЕРХ визначали щонайменше п'ять продуктів розкладу.

Такий рівень стабільності зовсім неприйнятний для водних фармацевтичних композицій елетриптану, які повинні відзначатися довгим строком зберігання. Бажано, щоб в результаті розкладу таких композицій при витримуванні у водному буфері з pH 8 протягом 12 тижнів при температурі 50°C залишалося не менше 95% елетриптану (відносно первинної маси), крім того масова частка домішок, визначена на цей момент, не повинна перевищувати 2 мас. %

Об'єктом даного винаходу є стійка водна фармацевтична композиція, що містить гемісульфат елетриптану.

Ще одним об'єктом винаходу є стійка водна фармацевтична композиція, що містить гемісульфат елетриптану, яка придатна для інтраназального та підшкірного призначення, завдяки якій лікарська речовина, введена у такий спосіб, є біодоступною, швидко всмоктується і швидко вступає в дію.

Higuchi та ін., J. Am. Pharm. Association, XLIV(9), 521 (1955), відзначили, що кофеїн суттєво послаблює гідролітичний розклад бензокаїну у водному розчині.

Sarnie та ін., Pharm. Acta Helv., 58(1), 28 (1983), довели, що кофеїн може покращувати фотохімічну стабільність деяких фенотазинів. Проте, такий ефект у випадку сполук цього класу не становить правило. Подібним чином було встановлено, що кофеїн також виявляє різний вплив на нефотохімічний розклад досліджуваних фенотазинів.

Несподівано було виявлено, що кофеїн стабілізує водні фармацевтичні композиції, які містять гемісульфат елетриптану, а також покращує їх розчинність.

Крім того, гемісульфат елетриптану характеризується хорошою біодоступністю, швидким всмоктуванням та вступанням в дію при його інтраназальному чи підшкірному призначенні у вигляді стабілізованих кофеїном композицій.

Також несподівано було виявлено, що стабільність таких композицій ще більше підвищується завдяки присутності антиоксиданта (переважно лимонної кислоти або аскорбінової кислоти) і/або співрозчинника (переважно етанолу).

Даний винахід стосується водної фармацевтичної композиції, яка містить від 5 до 200 мг/мл гемісульфату елетриптану і від 0,5 до 2,0% маса/об'єм кофеїну.

Необов'язково може бути присутній антиоксидант. Придатні антиоксиданти включають лимонну кислоту і аскорбінову кислоту. Переважно може бути присутня лимонна або аскорбінова кислота у кількості до і включно 1,0% маса/об'єм.

Необов'язково може бути присутній співрозчинник, такий як етанол. Переважно може бути присутній етанол у кількості до і включно 20,0% маса/об'єм.

Переважно композицію забуферюють до pH від 4,0 до 9,0.

Переважно композицію забуферюють до pH від 7,0 до 9,0.

Переважно композицію забуферюють до pH від 7,5 до 8,5.

Переважно композицію забуферюють до pH приблизно 8.

Переважно композицію забуферюють до pH від 4,0 до 5,0.

Переважно гемісульфат елетриптану присутній у кількості від 5 до 150 мг/мл. Переважно гемісульфат елетриптану присутній у кількості від 10 до 100 мг/мл. Переважно гемісульфат елетриптану присутній у кількості від 40 до 160 мг/мл. Переважно гемісульфат елетриптану присутній у кількості від 40 до 140 мг/мл. Переважно гемісульфат елетриптану присутній у кількості від 60 до 120 мг/мл.

Переважно кофеїн присутній у кількості від 1,0 до 2,0% маса/об'єм.

Переважно лимонна кислота присутня у кількості від 0,1 до 1,0% маса/об'єм. Переважно лимонна кислота присутня у кількості від 0,2 до 1,0% маса/об'єм. Переважно лимонна кислота присутня у кількості від 0,3 до 1,0% маса/об'єм.

Переважно лимонна кислота присутня у кількості від 0,2 до 0,4% маса/об'єм.

Переважно аскорбінова кислота може бути присутня у кількості до і включно 1,0% маса/об'єм.

Переважно аскорбінова кислота присутня у кількості від 0,3 до 0,6% маса/об'єм.

У випадку інтраназального призначення етанол присутній у кількості переважно від 1,0 до 20,0% маса/об'єм, більш переважно від 2,0 до 10,0% маса/об'єм і найбільш переважно етанол присутній у кількості від 2,0 до 6,0% маса/об'єм.

У випадку підшкірного призначення найбільш переважно етанол присутній у кількості до і включно з 10% маса/об'єм.

Композиції згідно з винаходом можуть бути одержані з допомогою відомих методик, наприклад, описаних у наведених далі Прикладах. Композиції забуферюють до необхідного рівня pH.

З метою досягнення pH композиції від 7,0 до 9,0 може використовуватися придатний буфер, такий як тріс(гідроксиметил)метиламін. При використанні тріс(гідроксиметил)-метиламіну його концентрацію переважно підтримують приблизно на рівні 0,05M або приблизно 0,02M, а для досягнення необхідного показника pH використовують придатну основу, наприклад водний розчин гідроксиду натрію.

Для досягнення показника pH композиції від

4,0 до 6,0 може використовуватися придатний буфер, такий як лимонна кислота.

Особливе значення має те, що відповідно до даного винаходу може використовуватися будь-яка поліморфна або сольватована (наприклад, гідрат) форма гемісульфату елетриптану.

Окиснення представляє один із основних шляхів розкладу гемісульфату елетриптану у водних розчинах. Лимонна і аскорбінова кислота є добре відомими антиоксидантами. Проте, результати показали, що додаткова присутність антиоксиданта, такого як лимонна кислота або аскорбінова кислота, разом з кофеїном додатково підвищує стабільність гемісульфату елетриптану у водних розчинах, причому такий ефект сильніший, ніж ефект, який має місце завдяки властивостям тільки антиоксидантів.

Етанол перш за все присутній у якості співрозчинника. Проте, було виявлено, що присутність етанолу разом з кофеїном зумовлює несподіване додаткове підвищення стабільності гемісульфату елетриптану у водних розчинах.

Композиції згідно з винаходом корисні для лікування станів, при яких призначають селективні агоністи рецепторів 5-HT<sub>1</sub>, і, зокрема, для лікування мігрені, гіпертензії, депресії, блювання, тривог, розладу апетиту, ожиріння, зловживання ліками, гістамінового головного болю, болю, хронічної пароксизмальної гемікранії і головного болю, зумовленого судинними захворюваннями.

Композиції згідно з винаходом особливо придатні для інтраназального призначення. Інтраназальне застосування забезпечує ряд переваг, таких як простота введення, уникнення ефекту первинного печінкового метаболізму, і, зокрема, швидке всмоктування та початок дії.

Нормальний рівень рН носових виділень у здорових дорослих людей становить від 5,5 до 6,5. Для того, щоб інтраназальна композиція мала мінімальний вплив на цілісність епітелію, слід оптимізувати рівень рН, осмолярність та тип і концентрацію буферу. Фізіологічне прийнятним є показник рН, що становить від 4,0 до 9,0, і, ймовірно, гіпертонічні та ізотонічні розчини завдають найменше ушкоджень слизовій оболонці носа.

Епітелій слизової оболонки носової порожнини представляє собою високоваскуляризовану тканину, покриту миготливим псевдобагатошаровим циліндричним епітелієм. Очищення мукоциліарного епітелію носової порожнини, обумовлене узгодженим рухом війок, є однією з основних перешкод для ефективної інтраназальної доставки ліків. Назальний кліренс проходить із середньою швидкістю приблизно 5-6 мм/хв, внаслідок чого час перебування ліків у носовій порожнині дорівнює лише 20-30 хвилин. У зв'язку з цим слід враховувати насичення препарату у носовій порожнині, а також концентрацію, об'єм, в'язкість і розмір частинок композицій, так як кожен із вказаних факторів може впливати на час взаємодії композицій із слизовою оболонкою носової порожнини. Крім того, використовувані концентрації кофеїну, антиоксиданту (наприклад, лимонної кислоти) і співрозчинника (наприклад, етанолу) обмежуються рівнем серйозності подразнення або ураження, яке може бути завдане слизовій оболонці носа. Пере-

важно необхідна концентрація гемісульфату елетриптану для інтраназальних композицій становить приблизно 120 мг/мл. Також бажано, щоб строк зберігання композиції при кімнатній температурі становив щонайменше 2 роки.

Прикладом інтраназальної композиції є водна композиція, що містить

80 мг/мл гемісульфату елетриптану,

1,5% маса/об'єм кофеїну,

0,3% маса/об'єм лимонної кислоти і

15% маса/об'єм етанолу,

забуферена до рівня рН від 7,5 до 8,5, переважно приблизно рН 8,0, переважно з допомогою тріс(гідроксиметил)метиламіну (при концентрації 0,02 М) і гідроксиду натрію.

Кращою інтраназальною композицією є водна композиція, яка містить

120 мг/мл гемісульфату елетриптану,

1,5% маса/об'єм кофеїну,

0,3% маса/об'єм лимонної кислоти і

5% маса/об'єм етанолу,

забуферена до рівня рН від 7,5 до 8,5, переважно приблизно рН 8,0, переважно з допомогою тріс(гідроксиметил)метиламіну (при концентрації 0,05 М) і гідроксиду натрію.

Співвідношення наповнювачів у вищевказаній кращій інтраназальній композиції може змінюватися, наприклад концентрація кофеїну може становити від 1,0 до 2,0% маса/об'єм, концентрація лимонної кислоти може становити від 0,1 до 1,0% маса/об'єм, а концентрація етанолу - від 0 до 20% маса/об'єм.

Інтраназальні композиції можуть призначатися з допомогою придатних аерозольних пристроїв. Такі пристрої можуть мати форму дозувальних аерозольних упаковок або механічних балончиків з насосом, які не містять газу-носія.

Тип застосовуваного пристрою безпосередньо впливає на насичення та на час перебування композиції у носовій порожнині. Для покращення часу перебування композиції у носовій порожнині розмір крапель, які випускає аерозольний пристрій, переважно має дорівнювати від 60 до 80 мікрон. Перевага надається дозувальним розпилювальним пристроям (або разовим, або багаторазового використання), так як вони роблять можливою точну і повторювану доставку доз.

Перевага надається механічним балончикам з насосом, з яких викачане повітря, так як вони призначені для захисту композиції від окиснення, забруднення пилом і/або бактеріями. В них також враховані турботи про навколишнє середовище, пов'язані з використанням у пристроях подібного типу хлорфторвуглецевих (CFC) носив. Такі насосні пристрої запобігають проникненню повітря у камеру з лікарським препаратом, після випуску кожної дози в них створюється вакуум. Вакуум може зумовлювати деформацію контейнера, завдяки чому об'єм упаковки зменшується з кожним наступним використанням.

У таких пристроях може бути передбачено зберігання лікарського засобу та решти розчину в окремих камерах до приведення в дію насоса, під час якого складники перемішуються, і пацієнту вводиться композиція.

Переважає індивідуальна доза гемісульфату

елетриптану, який призначається інтраназально, становить від 1 до 50, більш переважно - від 1 до 20 і найбільш переважно - від 4 до 16мг на суб'єкта. Відповідно, описані вище аерозольні пристрої, як правило, призначені для доставки від 25мкл до 100мкл гемісульфату елетриптану у кожній визначеній дозі або струмені.

Композиції згідно з винаходом також прийнятні для підшкірного призначення, перевагами якого є швидкий початок дії лікарського засобу та уникнення ефекту первинного печінкового метаболізму. Вони вводяться з допомогою шприца/голкових пристроїв під шкіру у відповідну ділянку тіла, наприклад, в область стегна.

Лікар визначає актуальне дозування, яке найбільш прийнятне для окремого пацієнта, і яке буде змінюватися залежно від його віку, маси тіла і реакції. Вказані вище дози є прикладом усередненого випадку. Звичайно ж, можливі окремі випадки, в яких існує необхідність у застосуванні вищих або нижчих доз.

Перевагою даного винаходу є те, що під лікуванням мають на увазі зцілення, паліативне ліку-

вання та профілактику.

Винахід ілюструється наведеними нижче прикладами.

#### Приклади

Композиції, представлені у наведеному далі Таблиці 1 одержували додаванням тріс(гідроксиметил)метиламіну (у кількості, достатній для досягнення концентрації необхідної композиції 0.02М), кофеїну (за необхідності) і лимонної кислоти (за необхідності) до води (у кількості, достатній для досягнення 80% від загального об'єму необхідної композиції). Суміш перемішували з метою розчинення твердих компонентів, і рН одержаного розчину доводили до бажаного рівня з допомогою 1М водного розчину гідроксиду натрію. До суміші додавали гемісульфат елетриптану і продовжували її перемішування до його розчинення. Після цього рівень рН знову за необхідності доводили до необхідного показника з допомогою 1М водного розчину гідроксиду натрію. Після цього додавали етанол (за необхідності) і розчин доводили до кінцевого об'єму додаванням води.

Таблиця 1

Приклад №	pH	Гемісульфат елетриптану (мг/мл)	Кофеїн (% мас /об )	Лимонна кислота (% мас /об )	Етанол (% мас /об )
1	8.0	60	1.5	0.3	15
2	8.0	10	1.5	0.3	15
3	8.0	10	1.0	-	-
4	8.0	10	1.0	0.3	-
5	8.0	10	1.0	0.3	10
Посилання А <sup>1</sup>	8.0	10	-	-	-
Посилання В <sup>2</sup>	8.0	10	-	0.3	-
Посилання С	8.0	10	-	-	10
Посилання D	8.0	10	-	0.3	10

#### Примітки

1,2 При зберіганні розчинені продукти випадали в осад (див. Таблицю 2).

#### Приклад 6

Водну композицію, рівень рН якої становить 8, яка містить 120мг/мл гемісульфату елетриптану, 1.5% мас /об кофеїну, 0.3% мас /об лимонної кислоти і 5% мас /об етанолу одержували таким чином.

Тріс(гідроксиметил)метиламін (у кількості, достатній для досягнення концентрації необхідної композиції 0.05М), лимонну кислоту, етанол і кофеїн додавали до води (у кількості, достатній для досягнення 80% від загального об'єму необхідної композиції). Суміш перемішували з метою розчинення твердих компонентів, і рН одержаного розчину доводили до 8 з допомогою 5М водного розчину гідроксиду натрію. До суміші додавали гемісульфат елетриптану і продовжували її перемішування до його розчинення. Після цього рівень рН знову за необхідності доводили до необхідного показника з допомогою 5М водного розчину гідроксиду натрію. Розчин доводили до кінцевого об'єму додаванням води.

#### Препаративний приклад 1

##### Гемісульфат елетриптану

Перемішуваний розчин елетриптану (90.0г, 0.235моль) в ацетоні (3195мл) охолоджували до 0-4°C і по краплях додавали концентровану сірчану кислоту (11.77г, 0.118моль) протягом 30 хвилин в атмосфері азоту, підтримуючи при цьому температуру на рівні 0-4 °C. Одержану суспензію гранулювали при температурі 0-4°C протягом 2 годин, фільтрували, твердий продукт промивали ацетоном (2x90мл). Продукт сушили при зниженому тиску при 40°C протягом ночі (93.7г).

Одержаний описаним вище способом гемісульфат елетриптану може бути кристалізований таким чином.

Гемісульфат елетриптану (104.3г) розчиняли, перемішуючи, в демінералізованій воді (188мл) і додавали ацетон (1043мл). Розчин нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником, яке підтримували протягом проміжку часу, в якому додавали ацетон (1564мл), а саме протягом 40 хвилин. Розчин охолоджували до кімнатної температури і вносили затравку. Перемішування продовжували протягом 30 хвилин, після чого до су-

9

49955

10

спензі протягом 30 хвилин ще раз додавали ацетон (2085мл). Суміш охолоджували до 0-4°C і гранулювали протягом 15 години. Твердий продукт відфільтровували, промивали ацетоном (2x130мл) і сушили при зниженому тиску при температурі 40°C (93 21г).

Вивчення стабільності

Колонка

Зразки композицій, представлених у Таблиці 1, зберігали протягом 12 тижнів при температурі 50°C.

По закінченні цього періоду кожен зразок аналізували з допомогою ВЕРХ за зазначених нижче умов, а результати представлені у Таблиці 2.

Хроматографічні умови

15смx0 46см з нержавіючої сталі, що містить Hypersil BDS C8 (товарний знак), заповнення 5мкм, або еквівалент