



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76095** (13) **C2**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61K 9/08**  
**A61K 31/55**  
**A61P 25/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ПЕРОРАЛЬНИЙ РОЗЧИН, ЩО МІСТИТЬ ГАЛАНТАМІН ТА ПІДСОЛОДЖУВАЧ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ**

1

(21) 2002054064  
(22) 16.10.2000  
(24) 17.07.2006  
(86) PCT/EP00/10203, 16.10.2000  
(31) 99203512.1  
(32) 26.10.1999  
(33) EP  
(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.  
(72) Франкус Марк Карел, BE, Кемпен Тоні Матильде, BE, Де Пруст Едді, BE  
(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE  
(56) EP A1 0556057 18.03.93  
WO 9747304 18.12.97  
US 4663318 05.05.87  
(57) 1. Пероральний розчин, що містить галантамін або його фармацевтично прийнятну адитивну сіль, який **відрізняється** тим, що містить від 0,005 до 3 % (вага/об'єм) високоактивного підсолоджувача та об'ємний рідкий носій, що є водним.  
2. Пероральний розчин за п. 1, який **відрізняється** тим, що високоактивний підсолоджувач принаймні у 10 разів більш солодкий ніж сахароза.  
3. Пероральний розчин за п. 1 або 2 який **відрізняється** тим, що об'ємний рідкий носій є небуферизованим водним розчином.  
4. Пероральний розчин за пп. 1, 2 або 3, який **відрізняється** тим, що як фармацевтично прийнятна адитивна сіль галантаміну є галантаміну гідробромід.  
5. Пероральний розчин за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що концентрація підсолоджувача знаходиться в межах від 0,01 до 1 % (вага/об'єм).  
6. Пероральний розчин за п. 5, який **відрізняється** тим, що підсолоджувач є дигідратом сахарину натрію.  
7. Пероральний розчин за п. 1, який **відрізняється** тим, що рН розчину доведено до рівня у межах від 4 до 8.

2

8. Пероральний розчин за п. 1, який має наступний склад:

галантаміну гідробромід	5,124 мг
метил парагідроксibenзо- ат	1,800 мг
пропіл парагідроксiben- зоат	0,200 мг
дигідрат сахарину натрію	0,500 мг
гідрохлорид натрію	q.s. ad pH 4,9 - 5,1
очищена вода	q.s. ad 1,0 мл.

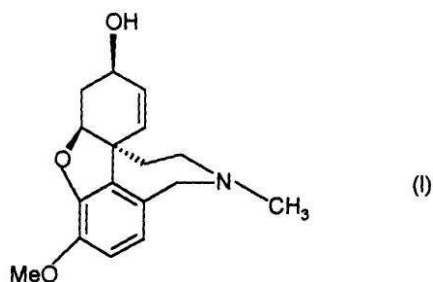
9. Пероральний розчин за п. 1 для використання як лікарського засобу.  
10. Застосування перорального розчину за п. 1 для приготування лікарського засобу для лікування пацієнтів, що страждають на хворобу Альцгеймера та споріднену деменцію, судинну деменцію, змішану (Альцгеймера та судинну) деменцію, помірне ослаблення пізнання (MCI), соматичну хворобу Льюї (LBD), хворобу Паркінсона, шизофренію, запальні хвороби суглобів, хронічний синдром втоми, невралгію лицевого нерва, розлади концентрації уваги, обструктивне апное під час сну, порушення добового ритму організму, алкогольную залежність, ніотинову залежність, манію, трисомію, тяжку міастенію, синдром Ітона-Ламберта.  
11. Спосіб приготування перорального розчину за п.1, що включає наступні стадії:  
- змішування галантаміну або його фармацевтично прийнятної адитивної солі, високоактивного підсолоджувача, необов'язково інших фармацевтично прийнятних наповнювачів та об'ємного рідкого носія, до повного розчинення;  
- необов'язково, доведення рН остаточного розчину до 4-8;  
- розведення очищеною водою остаточного розчину до бажаного остаточного об'єму.

Даний винахід стосується перорального розчину, що містить галантамін або його фармацевтично прийнятну адитивну сіль, його використання та способу приготування.

Галантамін (I), який є третинним алкалоїдом, було виділено з цибулин проліска Воронова Galanthus woronowi [Proskurina, N.F. and Yakovleva, A.P., 1952, Alkaloids of Galanthus

(11) **76095** (13) **C2**  
(19) **UA**

woronowi. II. Isolation of a new alkaloid (російською мовою), Журнал общей химии, 22, 1899-1902]. Його було також виділено з проліска снігового *Galanthus nivalis* (Boit, 1954).



Хімічна назва галантаміну - [4aS-(4α,6β,8aR\*)]-4a,5,9,10,11,12-гексагідро-3-метокси-11метил-6H-бензофуро[3a,3,2-ef][2]бензазепін-6-ол; як основна сполука, так і її гідробромід є лівообертальними. Галантамін є добре відомим інгібітором ацетилхолінестерази, який виявляє активність щодо ділянок нікотинових рецепторів, але не взаємодіє з ділянками мускаринових рецепторів. Він здатний проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр у людини і не спричиняє тяжких побічних ефектів у терапевтично ефективних дозах.

Галантамін широко використовувався як антагоніст кураре в анестезіологічній практиці країн Східного блоку [див. огляд Paskow, 1986], і також експериментально на Заході [див. Bretagne and Valeta, 1965; Wislicki, 1967; Consanitis, 1971].

Галантамін випускається на ринку фірмою Waldheim (Sanochemia Gruppe) під назвою Nivalin™ у Німеччині та Австрії з 1970-х років для застосування при таких показаннях, як невралгія лицьового нерва.

Використання галантаміну чи аналога або його фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі для виготовлення препарату лікарського застосу для лікування хвороби Альцгеймера (AD) та споріднених деменцій було описано у EP-0236684 (US-4663318). Цей патент містить лише загальний опис можливих дозованих лікарських форм галантаміну, більш конкретно - пероральних суспензій або розчинів у водному етанолі.

Патент EP 0,449,247 загалом описує розчини або суспензії галантаміну або його фармацевтично прийнятної адитивної солі в органічних або неорганічних середовищах, таких як олії або вода, що призначені для лікування нікотинової залежності.

Міжнародна публікація WO 97/26887 описує очні, пероральні та парентеральні водяні розчини, що включають галантамін або його фармацевтично прийнятну адитивну сіль для лікування глаукоми, трисомії або тяжкої міастенії. Такі рідкі дозовані форми описані тільки загалом.

Пероральне введення рідкої дозованої форми галантаміну пропонує привабливий спосіб лікування пацієнтів, що страждають на хворобу Альцгеймера та споріднену деменцію, судинну деменцію, змішану (Альцгеймера та судинну) деменцію, помірне ослаблення пізнання (MCI), соматичну хворобу Льюї (LBD), хворобу Паркінсона, шизоф-

ренію, запальні хвороби суглобів, хронічний синдром втоми, невралгію лицевого нерва, розлади концентрації уваги, обструктивне апное під час сну, порушення добового ритму організму, алкогольну залежність, нікотинову залежність, манію, трисомію, тяжку міастенію, синдром Ітона-Ламберта. Завдяки легкості введення даний винахід також стосується способу лікування теплокровних тварин, що страждають на хворобу Альцгеймера та споріднену деменцію, судинну деменцію, змішану (Альцгеймера та судинну) деменцію, помірне ослаблення пізнання (MCI), соматичну хворобу Льюї (LBD), хворобу Паркінсона, шизофренію, запальні хвороби суглобів, хронічний синдром втоми, невралгію лицевого нерва, розлади концентрації уваги, обструктивне апное під час сну, порушення добового ритму організму, алкогольну залежність, нікотинову залежність, манію, трисомію, тяжку міастенію, синдром Ітона-Ламберта. Тверді пероральні дозовані форми, типу таблеток або капсул не є найбільш придатними дозованими формами для лікування згаданих станів, тому що їх введення може бути проблематичним (опір або затруднення при ковтанні). Пероральний прийом є бажаним по відношенню до парентерального введення, тому що останній є незручним та болісним й призводить до того, що пацієнт не дотримується режиму та схеми лікування.

Таким чином, даний винахід стосується перорального розчину, що включає галантамін або його фармацевтично прийнятну адитивну сіль і характеризується тим, що він містить від 0,005 до 3% (вага/об'єм) підсолоджувача.

При розчиненні у водному середовищі галантамін виявляє злегка неприємний смак. Виявилось, що цей неприємний смак може бути цілком замаскований шляхом включення підсолоджувача, від 0,005 до 3% (вага/об'єм; вага виходячи з повного об'єму рецептури), краще від 0,01 до 1% (вага/об'єм), ще краще від 0,01 до 0,1% (w/v) та найкраще 0,05% (вага/об'єм). Отже, не потрібні ніякі додаткові смакові речовини. Прийнятні підсолоджувачі - краще високоактивні підсолоджувачі, тобто речовини з високою здатністю до підсолодження, у порівнянні із сахарозою (наприклад, принаймні 10 разів більш солодкі ніж сахароза). Прийнятні високоактивні підсолоджувачі включають аспартам, сахарин, сахарин натрію, або калію, або кальцію, ацесульфам калію, сукралоза, алітам, цикламат, неомат, неогесперіден дигідрохалькон або їх суміші, тауматін, палатиніт, стевіозид та ребаудіозид, сахарин натрію є кращим.

Галантамін або його фармацевтично прийнятна адитивна сіль, розчинені у водному середовищі, є найбільш стійкими в умовах слабкої кислоти (pH=± 5), не дивлячись на те, що вони розкладаються в кислотному та лужному середовищі.

Для комерційного продажу пероральні розчини звичайно вміщують у скляні контейнери. Відомим явищем є те, що скло може вилугувати гідроксидні іони, у такий спосіб впливаючи на pH та, можливо, на стабільність вмісту. Загальною практикою є забезпечення стійкого pH шляхом включення буферних речовин до рецептур, особливо при їх упакуванні в обробленні скляні контейнери. Проте,

включення додаткових наповнювачів до рецептури збільшує ризик взаємодії наповнювач - лікарський засіб або наповнювач - наповнювач. Це також збільшує ризик несприятливих побічних ефектів, які відчувають пацієнти, що приймають лікування. З комерційного погляду, це збільшує вартість кінцевого продукту.

При заповненні пляшки фармакопейного типу III із жовтого скла рН пероральним розчином, за даним винаходом, було доказано, що він залишається в межах, бажаних для зберігання умов (рН 4-8), без додавання буферних речовин. Таким чином, об'ємний рідкий носій розчину, за даним винаходом, є простим водним розчином, тобто не буферизованим водним розчином.

Термін "об'ємний рідкий носій" означає більшу частину розчину, краще - в межах від приблизно 70 до приблизно 99% (вага/об'єм; вага виходячи із загальної ваги рецептури), найкраще - в межах від приблизно 80 до приблизно 99% (вага/об'єм). Вода, що утворює об'ємний рідкий носій, є переважно очищеною водою або демінералізованою водою; застосування очищеної води є кращим.

Шляхом додавання відповідних фармацевтично прийнятних кислот або основ рН розчину за даним винаходом може бути доведено до рівня у межах від 4 до 8, краще від 4 до 6, ще краще від 5 до 6 та найкраще - 5. Відповідні фармацевтично прийнятні кислоти включають мінеральні кислоти, такі як галоводнева кислота, наприклад, хлорводнева або бромводнева кислоти, сірчана, азотна, фосфорна і т.п. кислоти або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропіонова, гідроксипропіонова, молочна, піровиноградна, щавлева, малінова, бурштинова, малеїнова, фумарова, оксидобурштинова, винна, лимонна, аскорбінова і т.п. кислоти.

Прийнятні основи включають органічні та неорганічні основи, наприклад, оцтокислий амоній, аміак, гідрооксиди лужних або лужноземельних металів, карбонат натрію, гідрокарбонат натрію, фосфат натрію і т.п.

Для збільшення терміну придатності розчину за даним винаходом, який, можливо, буде використовуватися неодноразово, можна попередити ріст мікроорганізмів у рецептурі, таких як бактерії, дріжджі та грибки, за допомогою додавання одного або більше консервантів. Фармацевтично прийнятні консерванти включають солі четвертинного амонію, такі як хлорид лауралконію, хлорид бензалконію, хлорид бензододецинію, хлорид цетилпіридину, цетримід, доміфен бромід; спирти, такі як бензиловий спирт, хлоробутанол, о-крезол, хлоркрезол, фенол, етилфеніловий спирт, органічні кислоти або солі та їх похідні, такі як бензойна кислота, бензоат натрію, сорбінова кислота, солі сорбінової кислоти калію, параамінобензойні кислоти, такі як, метил парагідроксибензоату або пропил парагідроксибензоату, водні консерванти; фенілмеркурій нітрат, -борат, -ацетат; хлорексидин дیاцетат, -диглюконат. Рецептура може також

містити анти-оксиданти, такі як, наприклад, натрій метабісульфіт, натрій бісульфіт, натрій сульфід, натрій тіосульфат, аскорбінова кислота або складні формувальні агенти типу EDTA, лимонної кислоти, винної кислоти, гексаметафосфата натрію тощо. Концентрація консервантів знаходиться в межах від 0% до 2% (вага/вага) у залежності від консерванту, що фактично використовується. Кращі консерванти у композиції за даним винаходом - парабеніві консерванти, більш конкретно - суміш метилу парагідроксибензоату і пропилу гідроксибензоату. Концентрація антиоксидантів взагалі доходить до 0,2% (вага/об'єм) та кількість складних формувальних агентів до 3% (вага/об'єм).

Хоча ароматизатор не потрібен для маскування неприємного смаку галантаміну в розчині за даним винаходом, один або більше ароматизаторів можуть бути довільно додані до розчину за даним винаходом, щоб додатково оптимізувати його приємний смак. Придатні ароматизатори - фруктові ароматизатори, такі як вишневий, малиновий, чорно-порічковий, або суничний, або більш сильні ароматизатори, такі як шоколадно-карамельний ароматизатор, ароматизатор із смаком прохолодної м'яти, фантазійний ароматизатор, тощо. Вигідно використовувати комбінації ароматизаторів. Повна концентрація ароматизаторів може знаходитися в межах від 0,01% до 0,5%, краще від 0,03% до 0,2% і найкраще від 0,05% до 0,1%.

Пероральний розчин за даним винаходом може також необов'язково включати засоби, що регулюють в'язкість, наприклад, алкілцелюлози, такі як метилцелюлоза; гідроксипропілцелюлози, такі як гідроксиметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза і гідроксибутилцелюлоза; гідроксипропіл алкілцелюлози, такі як метилцелюлоза оксиду і метилцелюлоза гідроксипропілу; карбоксипропілцелюлози, такі як карбоксиметилцелюлоза; солі лужного металу карбоксипропілцелюлози, такі як карбоксиметилцелюлоза натрію; карбоксипропілцелюлози, такі як карбоксиметилцелюлоза; складні ефіри карбоксипропілцелюлози; крахмалі; пектини такі як карбоксиметилцелюлоза натрію; похідні хітину, такі як хитозан; ди-, оліго- та полісахариди, такі як трегалоза, циклодекстрини та їх похідні, альгінова кислота, лужний метал та його амонієві солі, карагенан, галактоманани, трагакант, агар-агар, арабіксан, камедь, гуарова камедь та ксантанова смола; поліакрилові кислоти і їх солі; метакрилові кислоти, їх солі і складні ефіри, сополімери метакрилату; полівінілалкоголь; полівінілпіролідон або його сополімери; поліалкіленові оксиди, такі як поліетиленоксид і поліпропіленоксид і сополімери етиленоксида й пропіленоксида.

Цікаві композиції за даним винаходом включають, по вазі від загального об'єму композиції:

Галантамін або його фармацевтично прийнятну адитивну сіль від 0,1 до 2%  
 Консерванти від 0 до 2%  
 Високоактивний підсолоджувач від 0,005 до 3%  
 Кислоту чи основу qs.\*ad pH 4-8  
 Очищену воду q.s.\*ad 100%  
 q.s.\*ad=quantum satis ad= стільки, скільки необхідно до.

Даний винахід також стосується способу приготування перорального розчину за даним винаходом, що включає стадії:

- змішування галантаміну або його фармацевтично прийнятної адитивної солі, високоактивного підсолоджувача, при необхідності, інших фармацевтично прийнятних наповнювачів та об'ємного рідкого носія до повного розчинення;
- при необхідності, доведення pH остаточного розчину до 4-8;
- розведення очищеною водою вихідного розчину до бажаного остаточного об'єму.

Описаний вище загальний шлях приготування перорального розчину, за даним винаходом, може бути змінений спеціалістом, який має кваліфікацію у цій галузі техніки, наприклад, шляхом додавання деяких інгредієнтів на інших стадіях, ніж зазначено вище. Наприклад, спочатку може бути розчинений високоактивний підсолоджувач з наступним розчиненням галантаміну.

Додатковий аспект існуючого винаходу стосується використання описаної вище рецептури як ліків, особливо використання для виробництва медикаменту для лікування пацієнтів, що страждають на хворобу Альцгеймера та споріднену деменцію, судинну деменцію, змішану (Альцгеймера та судинну) деменцію, помірно ослаблення пізнання (MCI), соматичну хворобу Льюї (LBD), хворобу Паркінсона, шизофренію, запальні хвороби суглобів, хронічний синдром втоми, невралгію лицевого нерва, розлади концентрації уваги, обструктивне апное під час сну, порушення добового ритму організму, алкогольну залежність, нікотинуву залежність, манію, трисомію, тяжку міастенію, синдром Ітона-Ламберта. Даний винахід також стосується способу лікування теплокровних тварин, що страждають на хворобу Альцгеймера та споріднену деменцію, судинну деменцію, змішану (Альцгеймера та судинну) деменцію, помірно ослаблення пізнання (MCI), соматичну хворобу Льюї (LBD), хворобу Паркінсона, шизофренію, запальні хвороби суглобів, хронічний синдром втоми, невралгію лицевого нерва, розлади концентрації уваги, обструктивне апное під час сну, порушення добового ритму організму, алкогольну залежність, нікотинуву залежність, манію, трисомію, тяжку міастенію, синдром Ітона-Ламберта, шляхом призначення теплокровній тварині терапевтично ефективної кількості перорального розчину за даним винаходом.

Щоденну необхідну дозу галантаміну або його фармацевтично прийнятної адитивної солі, кількість на окрему дозу та частоту дозування змінюють у залежності від стану, що потребує лікування,

серйозності згаданого стану та від пацієнта, якого піддають лікуванню. Щоденна доза може знаходитися в межах від 5 до 1000мг, краще від 5 до 45мг, ще краще від 10 до 35мг і найкраще від 15 до 25мг.

Експериментальна частина

(а) композиція

Галантаміну гідробромід 5,124мг (4мг галантамінової основи)

Метил парагідроксибензоат 1,800мг

Пропил парагідроксибензоат 0,200мг

Дигідрат сахарину натрію 0,500мг

Гідрохлорид натрію q.s.\*ad pH 4,9-5,1

Очищена вода q.s.\*ad 1,0мл.

q.s.\*ad = quantum satis ad = стільки, скільки необхідно до.

(b) Приготування партії у 300л

150л очищеної води було заправлено у рідинну технологічну установку з нержавіючої сталі та нагріто до температури 45-50°C з одночасним перемішуванням. Додавали метил парагідроксибензоат (0,54кг) та пропил парагідроксибензоат (0,06кг) і остаточну суміш перемішували до повного розчинення. Додавали 135л очищеної води та отриманий об'єм перемішували до однорідного стану і потім охолоджували до 20-30°C. Додавали галантамін гідробромід та суміш перемішували до повного розчинення. Додавали дигідрат сахарину натрію та отриманий таким чином об'єм перемішували до повного розчинення. Додавали 0,1N водного розчину гідроксиду натрію для доведення pH розчину до 4,9-5,1. Додавали очищену воду для доведення повного об'єму до 300л з одночасним перемішуванням до однорідного стану. Вихідний розчин відфільтровували крізь 25-мкм поліпропіленовий фільтр.

(с) Стабільність розчину галантаміну гідроброміду як функція pH 10мг/мл водяного розчину галантаміну гідроброміду зберігали в кислих, нейтральних та лужних умовах при 80°C протягом від 1 до 24 часів. Після збереження розчини досліджували, використовуючи рідинну хроматографію високого тиску, на наявність продуктів розпаду. Нижченаведена таблиця показує отримані результати.

Середовище	Термін збереження	Продукти розкладання
Кислотне (1N соляна кислота)	1 година	18,4%
Нейтральне (вода pH 5,2)	24 години	ніякого розпаду
Лужне (1N гідроксид натрію)	24 години	0,2%

Галантаміну гідробромід залишився стабільним у водному середовищі з pH 5,2 у той час, як він розкладався у кислому та лужному середовищі.

(d) Вивчення рН стабільності існуючого розчину, поміщеного в скляні флакони Розчином галантаміну гідроброміду, як описано в пункті (а), було заповнено 100мл пляшки з жовтого скла фармакопейного типу III та поміщено для збереження в

різноманітних умовах. рН розчину було визначено після заздалегідь визначених проміжків часу. Наведена нижче таблиця дає стислий огляд отриманих значень рН при різноманітних умовах.

Умови зберігання	Час (місяці)	рН
4°C	3	5,5
25°C/60% ВВ*	1	5,5
	3	5,6
	6	5,7
	9	5,5
	12	5,6
30°C/≤40% ВВ	3	5,6
	6	5,7
	9	5,6
	12	5,6
40°C	1	5,7
	3	5,6
	6	5,6
50°C	1	5,7
	3	5,6
Світло	0,3 днів	5,5

ВВ\* = Відносна вологість