



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96138 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61P 25/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

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

1

2

(21) a200805782

(22) 05.05.2008

(24) 10.10.2011

(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.

(72) ТІМКО ВОЛОДИМИР ГРИГОРОВИЧ, ГОМ-
ЖИН АНДРЕЙ МІХАЙЛОВИЧ, RU(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДА-
ЛЬНІСТЮ НАУКОВО-ВИРОБНИЧА ФІРМА "МІК-
РОХІМ"

(56) RU 2205640 C1, 10.06.2003

UA 28140 U, 26.11.2007

RU 2065299 C1, 20.08.1996

(57) 1. Рідка фармацевтична композиція, яка 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 у формі спрею за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як розчинник використовується вода.

3. Рідка фармацевтична композиція у формі спрею за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як розчинник використовується один з органічних розчинників: етиловий спирт, ізопропіловий спирт, бутиловий спирт; пропіленгліколь, бутилгліколь, поліетиле-

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

4. Рідка фармацевтична композиція у формі спрею 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, бутилгліколь, поліетилгліколь, поліпропіленгліколь, гліколієві складні ефіри; гліцерол; поліоксіетиленові спирти та інші.

5. Рідка фармацевтична композиція у формі спрею 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 у формі спрею за п. 1, яка **відрізняється** тим, що до її складу включені поверхнево-активні речовини (змочувачі та солюбілізатори): ПЕГ, Твін-60, Твін-80 та інші, дозволені для фармацевтичного застосування у кількості від 0,0 до 10,0 мас. %.

7. Рідка фармацевтична композиція у формі спрею 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. %.

Винахід належить до медицини та полягає у створенні нової лікарської форми - спрею для сублінгвального застосування на основі існуючого активного фармацевтичного інгредієнта мексидол (3-гідрокси-6-метил-2-етилпіридину сукцинат).

Спектр фармакологічної дії мексидолу є достатньо широким, проте найбільш часто препарати на базі даної субстанції застосовуються в неврологічній практиці при гострих порушеннях мозково-кровообігу, атеросклеротичних порушеннях фу-

нкцій головного мозку, дисциркуляторної енцефалопатії; у хірургії при гострих гнійно-запальних процесах черевної порожнини; у психіатрії для купірування абстинентного синдрому, обтяженого 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'язуючись ні з одним

(13) C2

(11) 96138

(19) UA

із відомих типів специфічних кліткових рецепторів, є потужним інгібітором вільно-радикальних процесів та перекисного окислення ліпідів; активує супероксидисмутазу; змінює фізико-хімічні властивості кліткових мембран, підвищуючи в них вміст полярних фракцій ліпідів, знижує в'язкість та підвищує текучість мембран, зменшує співвідношення холестерол/фосфоліпіди; активує енергосинтезуючі функції мітохондрій та, в цілому, покращує енергетичний обмін клітин.

Висока терапевтична активність мексидолу, його здатність проявляти позитивний вплив на ключові ланки патогенезу різних захворювань, відсутність значних побічних ефектів, широкий терапевтичний діапазон та низька токсичність, а 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 наступні лікарські засоби на основі субстанції мексидолу (3-гідрокси-6-метил-2-етилпіридину сукцинат):

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

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 "польових" умовах.

Таблетки мексидолу мають високий процент допоміжних речовин - 60,0-80,0 % маси таблетки (Патент РФ № RU2065299). Високий вміст в ядрі таблеток 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 ядро таблеток жовтіє (Патент РФ № RU2145855). Окрім того, таблетки мають порівняну низьку біодоступність. З огляду високої реакційної здатності мексидолу для підвищення стабільності препаратів та 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 дещо 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 № RU2205640). Однак введення вказаного стабілізатора суттєво не збільшує стабільності капсульної маси. Біодоступність препаратів мексидолу в формі капсул також низька, як і у таблеток.

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 прогнозованими 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 "польових" умовах. Тверді лікарські форми мексидолу (таблетки по 125 мг та капсули по 100 мг) характеризуються більш низькою біодоступністю в порівнянні з ін'єкційним розчином, гіршою прогнозованістю фармакокінетичних характеристик (з огляду варіабельності вимог вивільнення та абсорбції) та, відповідно, менш точно прогнозованими фармакодинамічними ефектами.

В основу винаходу поставлена задача утворення стабільної фармацевтичної композиції в формі спрею для сублінгвального застосування на основі 3-гідрокси-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'єм 100-300 мікролітрів досягалась ефективна концентрація мексидолу в плазмі крові та реалізовувалась терапевтична дія даного лікарського засобу на організм людини.

На відміну від існуючих лікарських форм мексидолу, пропонується фармацевтична композиція має ряд 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 відміни фармакокінетичних параметрів ін'єкційної (C_{max}=3,5-4,0 мкг/мл, MRT=0,7-1,3 години) та твердої форм (C_{max}=0,05-0,1 мкг/мл, MRT=4,9-5,2 години) 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-гідрокси-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 використовуваних 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 10,0-40,0 мг мексидолу. Як розчинник використовується будь-яка сполука або їх суміш, дозволені для фармацевтичного використання, несучі гідроксильні (або інші) функціональні групи та здатні розчиняти інгредієнти фармацевтичної композиції, а саме: вода; спирти - етиловий спирт, ізопропіловий спирт, бутиловий спирт; гліколи - пропіленгліколи, бутиленгліколи, поліетиленгліколи (ПЕГ), поліпропіленгліколи, гліколієві складні ефіри; гліцерол; поліоксетиленові спирти та інші.

Переважаючим 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; гліколів - пропіленгліколів, бутиленгліколів, поліетиленгліколів, поліпропіленгліколів, гліколієвих складних ефірів; гліцеролу; поліоксиетиленових спиртів та інші.

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

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

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 (2004 г) за наступними показниками:

- 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-гідрокси-6-метил-2-етилпіридину сукцинат (мексидол).

Приклад 1

В ємність завантажують 85,0 г знесоленої води та при перемішуванні та температурі 40-50 °C додають 15,0 г 3-гідрокси-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.

Мексидол приготований у формі спрею, відповідно прикладу 1, не випадає в осад при тривалому зберіганні такого спрею в звичайних умовах, а також при нагріванні до 50 °C та наступному охолодженні спрею, його багатократному 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±3,0 мг).

Приклад 2

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

Результати аналізу отриманої фармацевтичної композиції наведені в таблиці.

Мексидол приготований у формі спрею, відповідно прикладу 2, не випадає в осад при тривалому зберіганні такого спрею в звичайних умовах, а також при нагріванні до 50 °C та наступному охолодженні спрею, його багатократному 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±3,0 мг).

Приклад 3

В ємність завантажують 73,0 г 40 % етилового спирту та при перемішуванні та температурі 40-50 °C додають 27,0 г 3-гідрокси-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.

Мексидол приготований у формі спрею, відповідно прикладу 3, не випадає в осад при тривалому зберіганні такого спрею в звичайних умовах, а також при нагріванні до 50 °C та наступному охолодженні спрею, його багатократному 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±5,4 мг).

Приклад 4

В ємність завантажують суміш, яка містить знесолену воду, етанол та пропіленгліколь у співвідношенні вагових частин 50:50:10 (загальна маса 72,9 г) та 0,1 г сульфату натрію та при перемішуванні та температурі 40-50 °C додають 27,0 г 3-гідрокси-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.

Мексидол приготований у формі спрею, відповідно до прикладу 4, не випадає в осад при тривалому зберіганні такого спрею в звичайних умовах, а також при нагріванні до 50 °С та наступному охолодженні спрею, його багатократному 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±5,4 мг).

Приклад 5

Приготування фармацевтичної композиції проводять аналогічно прикладу 4, але діючу речовину - 3-гідрокси-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 наведені в таблиці.

Мексидол приготований у формі спрею, відповідно до прикладу 5, не випадає в осад при тривалому зберіганні такого спрею в звичайних умовах, а також при нагріванні до 50 °С та наступному охолодженні спрею, його багатократному 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±5,4 мг).

Приклад 6

В ємкість 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 ПЕГ та 0,1 г сульфату натрію, та

при перемішуванні та температурі 40-50 °С додають 35,0 г 3-гідрокси-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.

Мексидол приготований у формі спрею, відповідно до прикладу 6, не випадає в осад при тривалому зберіганні такого спрею в звичайних умовах, а також при нагріванні до 50 °С та наступному охолодженні спрею, його багатократному 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 (35,0±7,0 мг).

Приклад 7

В ємкість 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 ПЕГ та 0,1 г сульфату натрію та при перемішуванні та температурі 40-50 °С додають 41,0 г 3-гідрокси-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 до прикладу 7 відбувається випадіння кристалів діючої речовини, що є неприпустимим для спресованих 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 ПАР (понад 10 %) призводить до зменшення розчинності, а повна відсутність не сприяє повному розчиненню мексидолу.

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

Найменування показника	Допустимі норми									
	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 27 г	
	Після приготування	Після зберігання	Після приготування	Після зберігання	Після приготування	Після зберігання	Після приготування	Після зберігання	Після приготування	Після зберігання
Кольоровість розчину	без-барвна або злегка жовту-вата рідина	без-барвна або злегка жовтувата рідина	без-барвна або злегка жовту-вата рідина	без-барвна або злегка жовтувата рідина	без-барвна або злегка жовту-вата рідина	без-барвна або злегка жовтувата рідина	без-барвна або злегка жовту-вата рідина	без-барвна або злегка жовтувата рідина	без-барвна або злегка жовту-вата рідина	без-барвна або злегка жовтувата рідина
Прозорість	прозора	прозора	прозора	прозора	прозора	прозора	прозора	прозора	прозора	прозора
Середній об'єм препарату в одній дозі, повинен знаходитися в інтервалі 0,090-3,0110 мл;	0,104	0,102	0,102	0,102	0,101	0,101	0,102	0,104	0,104	0,104
RSD %, не більш	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Зміст основної речовини в одній дозі, який знаходиться в межах: 3,0130-0,0165 г	0,0157	0,0155	0,0152	0,0152	-	-	-	-	-	-
3,0236-0,0288 г	-	-	-	-	0,0271	0,0271	0,0269	0,0269	0,0272	0,0272