



УКРАЇНА

(19) UA (11) 84155 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 9/19
A61K 31/44

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ГАЛЕНОВА ФОРМА ФЛУПІРТИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

1

(21) а200600532
(22) 16.06.2004
(24) 25.09.2008
(86) РСТ/ЕР2004/006449, 16.06.2004
(31) 103 27 674.2
(32) 20.06.2003
(33) DE
(46) 25.09.2008, Бюл.№ 18, 2008 р.
(72) ПІРОТ МИХАЕЛЬ, ШТАНГ НОРБЕРТ, ТОМА
РУДІ, БЛУМЕ ХЕННІНГ
(73) АВД.ФАРМА ГМБХЕНД КО. КГ
(56) RU C2 2166318 10.05.2001
SU A3 1398772 23.05.88
(57) 1. Ліофілізат, який містить як активний
інгредієнт флупіртину у формі основи або
фізіологічно прийнятної солі, придатної для
виготовлення фармацевтичної композиції для
парентерального застосування.
2. Ліофілізат за п. 1, який містить щонайменше 100
мг флупіртину.
3. Ліофілізат за п. 1, який відрізняється тим, що
фізіологічно прийнятною сіллю є сіль флупіртину з
кислотою.
4. Ліофілізат за п. 3, який відрізняється тим, що
кислотна складова згаданої солі вибрана з групи,
яку складають глюконова, мурашина, оцтова,
пропіонова, бурштинова, гліколева, молочна,
яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, малеїнова,
фумарова, гідроксималеїнова, піровиноградна,
фенілоцтова, бензойна, п-аміносалицилова,
ембонова, метансульфонова, етансульфонова,
гідрокіетансульфонова, етиленсульфонова,
галогенбензолсульфонова, толуолсульфонова,
нафталінсульфонова, сульфанилова та
хлористоводнева кислоти.
5. Ліофілізат за п. 3 або п. 4, який відрізняється
тим, що кислотна складова солі присутня в кілько-
сті від 60мг до 650мг на 100мг флупіртину.
6. Ліофілізат за п. 5, який відрізняється тим, що
кислотна складова солі присутня в кількості від
200мг до 400мг на 100мг флупіртину.
7. Ліофілізат за будь-яким із пп. 1-6, який додатко-
во містить щонайменше один наповнювач.
8. Ліофілізат за п. 7, який відрізняється тим, що
наповнювачем є маніт, сахароза або гліцин.

2

9. Ліофілізат за п. 7 або п. 8, який відрізняється
тим, що об'ємозбільшувальний агент присутній у
кількості від 10мг до 1000мг на 100мг флупіртину.
10. Ліофілізат за п. 9, який відрізняється тим, що
наповнювач присутній у кількості від 30мг до 300мг
на 100мг флупіртину.
11. Ліофілізат за будь-яким із пп. 1-10, який додат-
ково містить щонайменше один антиоксидант.
12. Ліофілізат за п. 11, який відрізняється тим,
що антиоксидантом є бісульфіт натрію або аскор-
бінова кислота.
13. Ліофілізат за п. 11 або п. 12, який відрізняєть-
ся тим, що антиоксидант присутній у кількості від
0,5мг до 10мг на 100мг флупіртину.
14. Ліофілізат за п. 13, який відрізняється тим,
що антиоксидант присутній у кількості від 2мг до
5мг на 100мг флупіртину.
15. Ліофілізат за будь-яким із пп. 1-14, який додат-
ково містить детергент.
16. Ліофілізат за п. 15, який відрізняється тим,
що детергентом є полівінілпіролідон.
17. Ліофілізат за п. 15 або п. 16, який відрізняєть-
ся тим, що детергент присутній у кількості від 10мг
до 150мг на 100мг флупіртину.
18. Ліофілізат за п. 17, який відрізняється тим,
що детергент присутній у кількості від 10мг до
50мг на 100мг флупіртину.
19. Ліофілізат за будь-яким із пп. 1-18, який відрі-
зняється тим, що згаданою фармацевтичною
композицією для парентерального застосування є
розчин для ін'єкцій або розчин для інфузій.
20. Застосування ліофілізату флупіртину за будь-
яким із пп. 1-19 для виготовлення фармацевтичної
композиції для парентерального застосування.
21. Застосування за п. 20, яке відрізняється тим,
що згаданий ліофілізат розчиняють у водному се-
редовищі та/або в органічному розчиннику з одер-
жанням згаданої фармацевтичної композиції для
парентерального застосування.
22. Застосування за п. 21, яке відрізняється тим,
що згаданий ліофілізат розчиняють у воді для ін'є-
кцій.
23. Застосування за п. 21, яке відрізняється тим,
що згаданий ліофілізат розчиняють у буферному
розчині.

(13) C2

(11) 84155

(19) UA

24. Застосування за п. 21, яке **відрізняється** тим, що згаданий ліофілізат розчиняють у суміші води з розчинником.

25. Застосування за будь-яким із пп. 21-24, яке **відрізняється** тим, що згаданий ліофілізат розчиняють при кімнатній температурі.

26. Спосіб виготовлення флупіртинвмісної фармацевтичної композиції для парентерального застосування, в якому флупіртинвмісний ліофілізат за будь-яким із пп. 1-19 розчиняють у водному середовищі та/або в органічному розчиннику з одержанням рідкої фармацевтичної композиції, готової для застосування.

27. Спосіб за п. 26, який **відрізняється** тим, що згаданий ліофілізат розчиняють у воді для ін'єкцій.

28. Спосіб за п. 26, який **відрізняється** тим, що згаданий ліофілізат розчиняють у буферному розчині.

29. Спосіб за п. 26, який **відрізняється** тим, що згаданий ліофілізат розчиняють у суміші води з розчинником.

30. Спосіб за будь-яким із пп. 26-29, який **відрізняється** тим, що згаданий ліофілізат розчиняють при кімнатній температурі.

31. Спосіб за будь-яким із пп. 26-30, який **відрізняється** тим, що згаданою фармацевтичною композицією для парентерального застосування є розчин для ін'єкцій.

32. Спосіб за п. 31, який **відрізняється** тим, що згаданий розчин для ін'єкцій є придатним для внутрішньовенного введення.

33. Спосіб за п. 32, який **відрізняється** тим, що згаданий ліофілізат для виготовлення розчину для ін'єкцій, придатного для внутрішньовенного введення, розчиняють у воді для ін'єкцій, взятій у кількості від 3мл до 20мл, за варіантом, якому віддають перевагу, від 9мл до 15мл.

34. Спосіб за п. 31, який **відрізняється** тим, що згаданий розчин для ін'єкцій є придатним для внутрішньом'язового введення.

35. Спосіб за п. 34, який **відрізняється** тим, що згаданий ліофілізат для виготовлення розчину для ін'єкцій, придатного для внутрішньом'язового введення, розчиняють у 3мл води для ін'єкцій.

36. Спосіб за будь-яким із пп. 26-30, який **відрізняється** тим, що згаданою фармацевтичною композицією для парентерального застосування є розчин для інфузій.

37. Спосіб виготовлення флупіртинвмісного ліофілізату за будь-яким із пп. 1-19, який включає:

- а) виготовлення розчину флупіртину шляхом додавання флупіртину-основи до водного середовища та розчинення його в цьому середовищі; і
- б) сублімаційне висушування одержаного розчину флупіртину.

38. Спосіб за п. 37, який **відрізняється** тим, що виготовляють розчин флупіртину у воді.

39. Спосіб за п. 37, який **відрізняється** тим, що виготовляють розчин флупіртину у водному розчині кислоти.

40. Спосіб за п. 39, який **відрізняється** тим, що згаданий розчин кислоти виготовляють шляхом розчинення у воді кислоти, вибраної з групи, яку складають глюконова, мурашина, оцтова, пропіонова, бурштинова, гліколева, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, малеїнова, фумарова, гідроксималеїнова, піровиноградна, фенілоцтова, бензойна, n-аміносаліцилова, ембонова, метансульфонова, етансульфонова, гідроксіетансульфонова, етиленсульфонова, галогенбензолсульфонова, толуолсульфонова, нафталінсульфонова кислоти, сульфанілова та хлористоводнева кислоти.

41. Спосіб за будь-яким із пп. 38-40, який **відрізняється** тим, що водне середовище, що застосовується для розчинення флупіртину-основи, нагрівають до температури вище кімнатної, після чого додають флупіртин-основу.

42. Спосіб за п. 41, який **відрізняється** тим, що згадане водне середовище нагрівають до температури від 30°C до 90°C.

43. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що згадане водне середовище нагрівають до 70°C.

44. Спосіб за будь-яким із пп. 37-43, який **відрізняється** тим, що флупіртин-основу додають при перемішуванні до водного середовища, за варіантом, якому віддають перевагу, до нагрітого, та розчиняють у ньому при перемішуванні.

45. Спосіб за будь-яким із пп. 37-44, який **відрізняється** тим, що виготовлений розчин флупіртину перед сублімаційним висушуванням фільтрують.

46. Спосіб за п. 45, який **відрізняється** тим, що для фільтрування застосовують фільтр із розміром пор 0,2мкм.

47. Спосіб за будь-яким із пп. 37-46, який **відрізняється** тим, що розчин флупіртину після фільтрування завантажують у флакони для сублімаційного сушіння, які потім закривають пробками для сублімаційного сушіння.

48. Спосіб за будь-яким із пп. 37-47, який **відрізняється** тим, що згаданий розчин флупіртину зберігають при -45°C.

49. Спосіб за будь-яким із пп. 37-48, який **відрізняється** тим, що сублімаційне сушіння включає основне висушування та остаточне висушування.

50. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що основне висушування виконують при температурі від -37°C до -23°C під тиском від 10мбар до 100мбар (100-1000Па).

51. Спосіб за п. 49 або п. 50, який **відрізняється** тим, що остаточне висушування виконують при температурі 27°C під тиском 0,0001мбар (0,01Па).

52. Спосіб за будь-яким із пп. 37-51, який **відрізняється** тим, що флакони, що містять ліофілізат, після сублімаційного висушування герметично закривають в атмосфері азоту.

53. Рідка фармацевтична композиція для парентерального введення, одержана шляхом розчинення флупіртинвмісного ліофілізату за будь-яким із пп. 1-19.

Цей винахід стосується ліофілізату, який містить флупіртин, застосування цього ліофілізату

для виготовлення фармацевтичної композиції для парентерального введення, способу виготовлення

фармацевтичної композиції для парентерального введення, яка містить флупїртин, способу виготовлення ліофілізату, який містить флупїртин, та фармацевтичної композиції, яка містить флупїртин, виготовленої із застосуванням згаданого ліофілізату.

Флупїртин (Katadolon®; 2-аміно-3-карбектоксіаміно-6-(4-фторбензил-аміно)піридин, 2-аміно-3-етоксикарбоніламіно-6-(я-фторбензил-аміно)-

піридин) є анагетиком неопіатного типу, який діє на центральну нервову систему. Флупїртин, особливо у формі його солі з малеїновою кислотою, успішно застосовується протягом тривалого часу для терапії, наприклад, невралгій, болів, пов'язаних із дегенеративними захворюваннями суглобів, головних болів та післяопераційного болю. Згідно з патентом [DE 41 22 166 A1, флупїртин можна також застосовувати як агент регулювання розладів або патологічних симптомів, в основі яких лежить м'язове напруження або які є наслідком такого м'язового напруження. Крім того, у [патенті DE 43 27 516] описано застосування флупїртину для лікування церебральної ішемії та нейродегенеративних захворювань. У [патенті DE 195 41 405 A1] розкрито застосування флупїртину для профілактики та лікування розладів, пов'язаних

із порушеннями в системі гематопоетини клітин. Далі, у [патенті DE 100 48 969 A1] описано застосування флупїртину для лікування шуму у вухах. Виготовлення флупїртину та його фізіологічно корисних солей описано в патентах DE 17 95 858 C2, DE 31 33 519 C2 та DE 34 16 609 A1].

Флупїртин призначають, головним чином, перорально. Так, наприклад, у [патенті AE 93 21 574 U1] описано фармацевтичні препарати у формі таблеток, гранул або пілюль, які містять як активний інгредієнт малеат флупїртину. У [патенті DE 43 19 649 A1] розкрито тверді дозовані форми флупїртину для перорального застосування з модифікованим вивільненням активного інгредієнта.

Однак, у зв'язку з високою анагетичною ефективністю флупїртину, бажано застосовувати флупїртин парентерально з метою досягнення швидкого місцевого або системного ефекту. Проте перешкодою при цьому є те, що флупїртин та його фізіологічно активні солі мають низьку розчинність у водних розчинах та у більшості фізіологічно прийнятних органічних розчинників.

У [патенті DE 34 16 609 A1] описано фармацевтичні препарати у формі придатних для ін'єкцій розчинів глюконату флупїртину, які виготовляють із застосуванням придатних для цього розчинників. Зокрема, як розчинник застосовують суміш поліетиленгліколю з водою або суміш глікофурулу з водою. Однак описані розчини для ін'єкцій мають численні серйозні вади. Наприклад, розчини глюконату флупїртину, виготовлені із застосуванням сумішей поліетиленгліколю з водою або глікофурулу з водою, є сильно гіпертонічними і, отже, придатними тільки для внутрішньом'язового застосування. Внаслідок відносно низьких значень рН (від 3,2 до 3,6) та особливостей застосування домішок, наприклад, бісульфіту натрію та пропіленгліколю, у місці введення зазвичай виникає

подразнення. Крім того, описані розчини глюконату флупїртину є недостатньо фізично стабільними, оскільки вони зберігають стабільність лише протягом дуже обмеженого часу, і через кілька тижнів починається процес осадження, який вкрай обмежує термін зберігання готових препаратів. Крім того, виявилось, що фізична стабільність розчинів флупїртину значною мірою залежить також від умов зберігання. Оскільки осадження починається значно раніше при нижчих температурах, при зберіганні згаданих розчинів флупїртину необхідно для

підвищення їх стабільності підтримувати температуру щонайменше 20°C. В ідеальному випадку ампули, що містять такі розчини для ін'єкцій, слід зберігати при температурі від 25°C до 30°C, що, однак, важко забезпечити у практичних умовах.

Таким чином, технічне завдання, яке лежить в основі цієї заявки, полягає в тому, щоб запропонувати засоби та способи виготовлення фармацевтичних композицій, що містять флупїртин, які є придатними для парентерального застосування і вільними від відомих у галузі вад парентеральних фармацевтичних композицій, тобто, зокрема, не спричиняють при введенні побічних ефектів, наприклад, подразнення, і, крім того, є фізично та хімічно стабільними на протязі досить тривалого часу.

Цей винахід вирішує згадане технічне завдання, що лежить у його основі, шляхом запропонування ліофілізату, який включає як активний інгредієнт флупїртин у формі основи або фізіологічно прийнятної солі і який можна застосувати для виготовлення фармацевтичної композиції для парентерального застосування.

Згідно з цим винаходом, несподівано виявлено, що відомі в галузі вади та утруднення, пов'язані з обробкою та зберіганням розчинів флупїртину для ін'єкцій, можна повністю усунути шляхом використання ліофілізату флупїртину за цим винаходом для виготовлення рідких композицій для парентерального застосування. Так, відтворення ліофілізату флупїртину за цим винаходом забезпечує одержання розчинів флупїртину високої прозорості, які залишаються стабільними протягом кількох годин і не виявляють ознак осадження, в той час як зі звичайних розчинів для ін'єкцій флупїртин випадає в осад безпосередньо після початку розчинення. Тому розчини флупїртину, виготовлені із застосуванням ліофілізатів флупїртину за цим винаходом, внаслідок їхньої стабільності можна успішно застосовувати для парентерального введення, особливо як розчини для ін'єкцій або інфузії.

Подальша несподівана перевага ліофілізатів флупїртину за цим винаходом полягає в тому, що для виготовлення рідких лікарських форм можна застосовувати середовища на чисто водній основі. В той час як для виготовлення звичайних розчинів флупїртину можна застосовувати тільки системи розчинників із високим вмістом органічних розчинників, наприклад, пропіленгліколю, але не чисто водні середовища, ліофілізати флупїртину за цим винаходом легко розчиняються у водних системах,

отже, для розчинення не треба застосовувати органічні розчинники або речовини-солюбілізатори. Ліофілізати флупіртину за цим винаходом мають, окрім того, перевагу, яка полягає у відсутності потреби в нагріванні для розчинення ліофілізату, оскільки ліофілізати флупіртину за цим винаходом дуже швидко розчиняються навіть при кімнатній температурі.

Додатковою перевагою є те, що ліофілізати флупіртину за цим винаходом можна відтворювати та/або розріджувати за бажанням. Таким чином, ліофілізати флупіртину за цим винаходом можна використовувати як для виготовлення розчинів для внутрішньом'язових або внутрішньовенних ін'єкцій, так і для виготовлення розчинів для інфузії. У зв'язку з цим відтворені препарати на водній основі можна також використовувати як домішки до розчинів, що звичайно застосовуються для інфузії. Така форма застосування має переваги, зокрема, для пацієнтів, які потребують системного зняття болю у поєднанні з іншими терапевтичними процедурами. Оскільки ліофілізати за цим винаходом характеризуються дуже швидким розчиненням, ці ліофілізати можна відтворювати безпосередньо перед застосуванням.

Термін "ліофілізат" у зв'язку з цим винаходом означає матеріал, одержаний шляхом висушування у глибоко замороженому стані у високому вакуумі шляхом заморожування розчинника, який випаровується у замороженому стані. Висушений у замороженому стані матеріал має високу пористість і зберігає свій вихідний об'єм. Після ліофілізації метаболічні функції, ферментні функції та/або біологічна активність матеріалу зникають.

Терміни "фармацевтична композиція" або "лікарський засіб" у зв'язку з цим винаходом означають суміш, яка застосовується для діагностичних, терапевтичних та/або профілактичних цілей, тобто суміш, яка сприяє здоров'ю людини чи тварини або відновлює їх здоров'я, і яка містить щонайменше один природний або синтетично одержаний активний інгредієнт, який спричиняє терапевтичний ефект.

Фармацевтична композиція може включати домішки, які звичайно застосовуються у галузі, наприклад, стабілізатори, технологічні допоміжні речовини, агенти, що сприяють вивільненню, емульгатори, детергенти, антиоксиданти, наповнювачі або інші речовини, що застосовуються при виготовленні фармацевтичних композицій, зокрема, при виготовленні рідких лікарських препаратів.

У варіанті здійснення винаходу, якому віддають перевагу, фармацевтичною композицією, що підлягає виготовленню за цим винаходом, є рідка фармацевтична композиція для парентерального застосування.

Термін "лікарська форма або фармацевтична композиція для парентерального застосування" означає стерильну фармацевтичну композицію, яку вводять в організм пацієнта, обминаючи шлунково-кишковий тракт. Переваги парентерального застосування, особливо у порівнянні з пероральним застосуванням, полягають, зокрема, в можливості дуже швидкого початку дії, практичному усуненні побічних ефектів, наприклад, блювання або

подразнення шлунково-кишкового тракту, відсутності інактивації активних інгредієнтів у шлунково-кишковому тракті, можливості введення активних інгредієнтів, які, як правило, неадекватно поглинаються зі шлунково-кишкового тракту, можливості попереднього обчислення рівня вмісту введеного активного інгредієнта у крові та у усуненні так званого ефекту першого проходження.

Фармацевтичними композиціями для парентерального застосування є, зокрема, розчини для ін'єкцій та інфузії. "Ін'єкційні препарати" або "розчини для ін'єкцій" являють собою препарати малого об'єму, зокрема, від 1 мл до 20мл, які вводять в організм у формі розчину, суспензії або емульсії. "Інфузійні препарати" або "розчини для інфузій" вводять в об'ємах понад 100мл. Найпоширенішими способами парентерального застосування є внутрішньовенне (i.v.), внутрішньом'язове (i.t.) та підшкірне (s.c.) введення. Внутрішньовенне застосування уможливорює швидке постачання та введення активних інгредієнтів, які спричиняють подразнення тканин при інших способах парентерального введення. При внутрішньом'язових та підшкірних ін'єкціях слід враховувати ізогіричність та ізотонічність, оскільки в іншому разі можуть з'явитися ознаки місцевої неприйнятності.

Отже, цей винахід передбачає фармацевтичну композицію для парентерального застосування, яку виготовляють із застосуванням ліофілізату за цим винаходом з одержанням розчину для ін'єкції або розчину для інфузії.

Цей винахід передбачає, що флупіртин може бути присутнім у ліофілізатах за винаходом або у формі основи, або у формі фізіологічно прийнятної солі, причому у варіанті винаходу, якому віддають перевагу, ліофілізат за винаходом містить щонайменше 100мг флупіртину в розрахунку на флупіртин-основу.

Термін "фізіологічно прийнятні солі" флупіртину означає, зокрема, солі флупіртину у формі солей з кислотами, які мають терапевтичний індекс, що характеризується досить значною відстанню між кривими чутливості для терапевтичного та летального ефекту згаданих солей флупіртину.

Необмежувальними прикладами кислот, придатних для виготовлення фізіологічно прийнятних солей флупіртину, є галогенводневі кислоти, сірчана кислота, фосфорні кислоти, азотна кислота, хлорна кислота, органічні моно-, ди- або трикарбонові кислоти аліфатичного, аліциклічного, ароматичного або гетероциклічного рядів та сульфонові кислоти. Прикладами придатних кислот, яким віддають перевагу, є мурашина, оцтова, пропіонова, бурштинова, гліколева, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, малеїнова, фумарова, гідроксималеїнова, піровиноградна, фенілоцтова, бензойна, n-аміносаліцилова, ембонова, метансульфонова, етансульфонова, гідроксіетансульфонова, етиленсульфонова, галогенбензолсульфонова, толуолсульфонова, нафталінсульфонові кислоти, сульфанілова кислота та хлористоводнева кислота. Згідно з винаходом, особливу перевагу при одержанні фізіологічно прийнятної солі флупіртину віддають глюконові кислоти.

Таким чином, у варіанті здійснення винаходу, якому віддають перевагу, фізіологічно прийнятними солями флупіртину є формиат, ацетат, пропіонат, сукцинат, гліколят, лактат, малат, тартрат, цитрат, малеат, фумарат, піруват, фенілацетат, бензоат, ембонат, метансульфонат, етансульфонат, гідроксі-етансульфонат, етиленсульфонат, галогенбензолсульфонат, толуолсульфонат, нафталінсульфонат, амінобензолсульфонат або хлорид флупіртину. У варіанті здійснення винаходу, якому віддають особливу перевагу, фізіологічно прийнятною сіллю флупіртину є глюконат флупіртину.

Крім того, винахід передбачає, що ліофілізат флупіртину містить кислотну складову фізіологічно прийнятної солі флупіртину у кількості від 60мг до 650мг, за варіантом, якому віддають перевагу, від 200мг до 400мг на 100мг флупіртину.

У варіанті здійснення винаходу, якому віддають перевагу, ліофілізат флупіртину за цим винаходом додатково містить щонайменше один наповнювач. Термін "наповнювач" означає агент, який сприяє утворенню пористого агрегату з дуже великою внутрішньою поверхнею в процесі та/або після ліофілізації матеріалу. У варіанті, якому віддають перевагу, ліофілізат флупіртину за цим винаходом містить як наповнювач маніт, сахарозу або гліцин. Винахід передбачає, зокрема, присутність наповнювача у ліофілізаті флупіртину за цим винаходом в кількості від 10мг до 1000мг, за варіантом, якому віддають перевагу, від 30мг до 300мг на 100мг флупіртину.

Інший варіант здійснення винаходу, якому віддають перевагу, передбачає, що ліофілізат флупіртину за цим винаходом додатково містить щонайменше один антиоксидант. Термін "антиоксиданти" означає наповнювачі, здатні інгібувати, затримувати або послаблювати окиснення речовини, зокрема, активного інгредієнта. Антиоксидантами можуть бути сполуки, що зв'язують вільні радикали, легко окиснювані речовини або сполуки-синергісти. При окисненні органічних сполук часто утворюються як проміжні продукти вільні радикали. Наповнювачі зі стерично утрудненими фенольними групами здатні легко переносити до цих проміжних продуктів радикали водню, тим самим сприяючи утворенню більш стабільних молекул. Це перериває ланцюгову реакцію окиснення. Сполуки, що зв'язують вільні радикали, застосовуються, зокрема, у неводних, ліпофільних системах. Навпаки, легко окиснювані сполуки застосовуються, головним чином, у водних системах, де використовуюється той факт, що кожна речовина, яка потребує захисту, має конкретний електричний потенціал окиснення. Антиоксидант, якій слід застосовувати в цьому випадку, має значно нижчий потенціал окиснення, ніж речовина, яку треба захистити. Тому у присутності кисню антиоксидант окиснюється легше, ніж речовина, яку треба захистити. В той самий час легко окиснюваний наповнювач діє як донор протонів H^+ , отже, як стабілізатор. До речовин такого типу, які можна застосовувати у фармацевтичній практиці, належить, зокрема, аскорбінова кислота, яка має стандартний потенціал окиснення $-0,04$ В. Бісульфіти

та сульфіти мають стандартний потенціал окиснення $+0,12$ В. Синергісти включають групу наповнювачів, які сприяють дії антиоксидантів шляхом регенерації наповнювачів, які вже зазнали окиснення, шляхом комплексоутворення із залишками важких металів, шляхом розкладу пероксидів, які є проміжними продуктами окиснення, або шляхом встановлення значення рН, при якому окиснення інгібується.

У варіанті здійснення винаходу, якому віддають перевагу, ліофілізат за цим винаходом містить як антиоксидант бісульфіт натрію або аскорбінову кислоту. Винахід передбачає присутність антиоксиданту у ліофілізаті флупіртину за цим винаходом у кількості від 0,5мг до 10мг, за варіантом, якому віддають найбільшу перевагу, у кількості від 2мг до 5мг на 100мг флупіртину.

Ще один варіант здійснення винаходу, якому віддають перевагу, передбачає, що ліофілізат флупіртину за цим винаходом додатково містить щонайменше один детергент. Термін "детергент" у зв'язку з цим винаходом означає поверхнево-активну органічну речовину, яка може мати аніоноактивний, катіоноактивний, амфотерний або неіоногенний характер. Детергенти називають також поверхнево-активними речовинами. У фармацевтичній галузі як консерванти або дезінфікувальні засоби застосовуються, головним чином, катіоноактивні поверхнево-активні речовини. Поверхнево-активні речовини можна також застосовувати як емульгатори для утворення емульсій типу "масло у воді" або "вода у маслі", як змочувачі, солюбілізатори, стабілізатори піни або протиспинювальні агенти. Добір поверхнево-активних речовин для конкретних цілей залежить як від хімічної будови гідрофільних та ліпофільних груп сполуки, що застосовується як детергент, оскільки саме вони визначають характеристики спорідненості до присутніх у системі фаз, так і від показників гідрофільно-ліпофільного балансу, але також і від температур плавлення або твердіння та від характеристик в'язкості.

У варіанті, якому віддають перевагу, ліофілізат флупіртину за цим винаходом містить як детергент полівінілпіролідон. Полівінілпіролідон є продуктами полімеризації вінілпіролідону. На ринку наявний ряд фракцій з різними розмірами молекул або з різними значеннями довжини молекулярних ланцюгів. Відмінною властивістю полівінілпіролідонів є висока розчинність як у воді, так і в полярних органічних розчинниках, наприклад, у спиртах, гліколях тощо. Винахід передбачає присутність у ліофілізаті флупіртину за цим винаходом детергенту, зокрема, полівінілпіролідону, в кількості від 10мг до 150мг, за варіантом, якому віддають найбільшу перевагу, від 10мг до 50мг на 100г флупіртину.

Цей винахід стосується також застосування флупіртинвмісних ліофілізатів за цим винаходом для виготовлення фармацевтичної композиції для парентерального застосування. У зв'язку з цим винахід передбачає використання згаданого ліофілізату для виготовлення фармацевтичної композиції для парентерального застосування шляхом розчинення ліофілізату у водному середовищі та/або в органічному розчиннику з одержанням

згаданої фармацевтичної композиції для парентерального застосування. Зокрема, винахід передбачає розчинення згаданого ліофілізату зі згаданою метою при кімнатній температурі. Водним середовищем, якому віддають перевагу при застосуванні за цим винаходом, є вода, за варіантом, якому віддають найбільшу перевагу, вода для ін'єкцій. За іншим варіантом здійснення винаходу, передбачається застосування відповідного буферного розчину як водного середовища. За ще одним варіантом, передбачається розчинення згаданого ліофілізату у суміші води з розчинником для одержання фармацевтичної композиції для парентерального застосування.

Цей винахід стосується також способу виготовлення флупіртинвмісної фармацевтичної композиції для парентерального застосування, за яким флупіртинвмісний ліофілізат за цим винаходом розчиняють у водному середовищі та/або в органічному розчиннику з одержанням рідкої фармацевтичної композиції, готової для застосування.

Перевагу віддають розчиненню ліофілізату флупіртину за цим винаходом при кімнатній температурі. У варіанті, якому віддають особливу перевагу, ліофілізат флупіртину за цим винаходом розчиняють у воді, зокрема, у воді для ін'єкцій. Однак згаданий ліофілізат флупіртину можна розчиняти також у буферному розчині та/або у суміші води з розчинником.

Ізотонічність одержаного розчину можна встановлювати шляхом варіювання об'єму водного середовища, використаного для розчинення. Перед застосуванням фармацевтичної композиції, яку слід виготовити, можна прийняти рішення щодо способу відтворення ліофілізату та щодо можливості розрідження у необхідних випадках. Таким чином, з ліофілізату за цим винаходом можна виготовляти композиції як для внутрішньом'язового, так і для внутрішньовенного введення. Відтворені препарати на водній основі можна також використовувати як домішки до звичайних розчинів для інфузій.

Таким чином, винахід передбачає фармацевтичну композицію для парентерального застосування, виготовлену з використанням способу за винаходом, у формі розчину для ін'єкцій. Якщо виготовлюваний розчин для ін'єкцій має бути введений внутрішньовенно, то винахід передбачає розчинення ліофілізату за винаходом, який містить за варіантом, якому віддають перевагу, 100мг флупіртину, у воді для ін'єкцій, буферному розчині або суміші води з розчинником, взятих у кількості від 3мл до 20мл, за варіантом, якому віддають перевагу, від 9мл до 15мл. Якщо виготовлюваний розчин для ін'єкцій має бути введений внутрішньом'язово, то винахід передбачає розчинення ліофілізату за винаходом, який містить за варіантом, якому віддають перевагу, 100мг флупіртину, у воді для ін'єкцій, буферному розчині або суміші води з розчинником, взятих у кількості 3мл. За ще одним варіантом здійснення винаходу, якому віддають перевагу, передбачає фармацевтичну композицію для парентерального застосування у формі розчину для інфузій.

Цей винахід стосується також способу виготовлення флупіртинвмісного ліофілізату за цим винаходом, який включає:

а) виготовлення розчину флупіртину шляхом додання флупіртину-основи до водного середовища та розчинення його в цьому середовищі; і

б) сублімаційне висушування одержаного розчину флупіртину.

Таким чином, винахід передбачає на першій стадії розчинення флупіртину у формі основи у водному середовищі. Якщо виготовлюваний ліофілізат флупіртину має містити тільки флупіртин-основу, то перевагу віддають розчиненню згаданої основи у воді, зокрема, у воді для ін'єкцій. Якщо виготовлюваний ліофілізат флупіртину має містити фізіологічно прийнятну сіль флупіртину, то флупіртин-основу розчиняють у водному розчині придатної кислоти, причому кислоту вибирають з групи, яку складають глюконова, мурашина, оцтова, пропіонова, бурштинова, гліколева, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, малеїнова, фумарова, гідроксималеїнова, піровиноградна, фенілоцтова, бензойна, я-аміносаліцилова, ембонова, метансульфонова, етансульфонова, гідроксіетансульфонова, етиленсульфонова, галогенбензолсульфонова, толуолсульфонова, нафталінсульфонові кислоти, сульфанілова кислота та хлористоводнева кислота. У варіанті, якому віддають перевагу, виготовлюваний ліофілізат має містити глюконат флупіртину. Тому ліофілізат, який містить глюконат флупіртину, виготовляють із застосуванням розчинення флупіртину-основи у розчині глюконової кислоти.

За варіантом здійснення винаходу, якому віддають перевагу, водне середовище, наприклад, воду або розчин кислоти, що застосовується для розчинення флупіртину-основи, перед доданням флупіртину-основи нагрівають до температури вище кімнатної і витримують при цій температурі. Флупіртин додають до нагрітого водного середовища і розчиняють в ньому тільки після нагрівання. За варіантом, якому віддають перевагу, водне середовище нагрівають до температури від 30°C до 90°C, за варіантом, якому віддають найбільшу перевагу, до 70°C. Далі винахід передбачає додання флупіртину до водного середовища, за варіантом, якому віддають перевагу, до нагрітого, при перемішуванні. Потім розчин перемішують до повного розчинення флупіртину.

Далі винахід передбачає фільтрування розчину флупіртину, виготовленого, як описано вище. Найбільшу перевагу віддають застосуванню для цієї мети фільтра з розміром пор 0,2мкм. Потім розчин, що містить флупіртин, за варіантом, якому віддають перевагу, після фільтрування, завантажують у флакони для сублімаційного сушіння, які закривають пробками для сублімаційного сушіння. Розчин флупіртину заморожують шляхом витримання флаконів для сублімаційного сушіння при -45°C.

Винахід передбачає, що реальне низькотемпературне сушіння включає основне висушування та остаточне висушування. За варіантом, якому віддають перевагу, основне висушування виконують при температурі від -37°C до -23°C під тиском

від 10мбар до 100мбар (100-1000Па). Остаточне висушування за варіантом, якому віддають перевагу, виконують при температурі 27°C під тиском 0,0001мбар (0,01Па). Після сублімаційного висушування вакуум у сублімаційній сушарці знімають азотом. Потім флакони, які містять ліофілізат флупіртину, герметично закривають у стерильних умовах, за варіантом, якому віддають перевагу, в атмосфері азоту.

Цей винахід стосується також рідкої фармацевтичної композиції для парентерального введення, одержаної із застосуванням ліофілізату флупіртину за цим винаходом.

Винахід пояснюється більш детально прикладами, поданими нижче.

Приклад 1. Виготовлення флупіртинвмісного ліофілізату

7,81г d-лактону глюконової кислоти розчиняють у 70мл води, після чого нагрівають до 70°C. При цій температурі додають до розчину при перемішуванні 3,33г флупіртину і перемішують до повного розчинення. Одержану таким чином суміш фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2 мкм. Після фільтрування розчин розфасовують у флакони для сублімаційного сушіння, які закривають відповідними пробками для сублімаційного сушіння. Вміст флаконів заморожують шляхом витримування флаконів при -45°C. Основне висушування у процесі сублімаційного сушіння виконують при температурі від -37°C до -23°C під тиском від 100мбар до 10мбар (1000-100Па). Потім виконують остаточне висушування при 27°C під тиском 0,0001мбар (0,01Па). Після сублімаційного висушування вакуум у сублімаційній сушарці знімають азотом. Потім флакони герметично закривають в атмосфері азоту.

Приклад 2. Виготовлення флупіртинвмісного ліофілізату 7,81г d-лактону глюконової кислоти розчиняють у 70мл води, після чого нагрівають до 70°C. При цій температурі додають до розчину при перемішуванні 4,0г маніту та 3,33г флупіртину і перемішують до повного розчинення доданих речовин. Одержану таким чином суміш фільтрують через фільтр з розміром пор 0,2мкм. Після фільтрування розчин розфасовують у флакони для сублімаційного сушіння, які закривають відповідними пробками для сублімаційного сушіння. Вміст флаконів заморожують шляхом витримування флаконів при -45°C. Основне висушування у процесі сублімаційного сушіння виконують при температурі від -37°C до -23°C під тиском від 100мбар до 10мбар (1000-100Па). Потім виконують остаточне висушування при 27°C під тиском 0,0001мбар (0,01Па). Після сублімаційного висушування вакуум у сублімаційній сушарці знімають азотом. Потім флакони герметично закривають в атмосфері азоту.

Приклад 3. Виготовлення флупіртинвмісного ліофілізату

7,81г d-лактону глюконової кислоти розчиняють у 70мл води, після чого нагрівають до 70°C. При цій температурі додають до розчину при перемішуванні 7,5г сахарози, 0,4г полівінілпіролідону (молекулярна маса приблизно 11500; продукт Kollidon PF17 фірми BASF) та 3,33г флупіртину і перемішують до повного розчинення доданих речовин. Одержану таким чином суміш фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм. Після фільтрування розчин розфасовують у флакони для сублімаційного сушіння, які закривають відповідними пробками для сублімаційного сушіння. Вміст флаконів заморожують шляхом витримування флаконів при -45°C. Основне висушування у процесі сублімаційного сушіння виконують при температурі від -37°C до -23°C під тиском від 100мбар до 10мбар (1000-100Па). Потім виконують остаточне висушування при 27°C під тиском 0,0001мбар (0,01Па). Після сублімаційного висушування вакуум у сублімаційній сушарці знімають азотом. Потім флакони герметично закривають в атмосфері азоту.

Приклад 4. Склад ліофілізату флупіртину

Один флакон вміщує:

100,00мг флупіртину;

257,85мг глюконової кислоти;

300,00мг маніту.

Приклад 5. Склад ліофілізату флупіртину

Один флакон вміщує: 100,00мг флупіртину;

257,85мг глюконової кислоти;

225,00мг сахарози; 12,00мг полівінілпіролідону (продукт Kollidon PF17 фірми BASF).

Приклад 6. Склад ліофілізату флупіртину

Один флакон вміщує:

100,00мг флупіртину;

257,85мг глюконової кислоти;

120,00мг маніту; 4,50мг бісульфіту натрію.

Приклад 7. Склад ліофілізату флупіртину

Один флакон вміщує:

100,00мг флупіртину;

257,85мг глюконової кислоти;

207,00мг маніту.

Приклад 8. Виготовлення рідкої фармацевтичної композиції

У флакон із ліофілізатом, описаним у Прикладі 7, додають 3мл води для ін'єкцій. Після періодичного збовтування приблизно через 1хв утворюється прозорий розчин. Розчин є помітно гіпертонічним (980мосмоль/кг).

Приклад 9. Виготовлення рідкої фармацевтичної композиції

У флакон із ліофілізатом, описаним у Прикладі 7, додають 9мл води для ін'єкцій. Після періодичного збовтування приблизно через 1хв утворюється прозорий розчин. Розчин є практично ізотонічним (305мосмоль/кг).

