

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОР О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2017/164776 A1

(43) Дата международной публикации
28 сентября 2017 (28.09.2017) W I P O I R C T

- (51) Международная патентная классификация :
A 61K 9/08 (2006.01) A 61P 9/10 (2006.01)
A 61K 31/64 (2006.01)
- (21) Номер международной заявки : PCT/RU2017/000 166
- (22) Дата международной подачи :
24 марта 2017 (24.03.2017)
- (25) Язык подачи : Русский
- (26) Язык публикации : Русский
- (30) Данные о приоритете :
2016 111123 25 марта 2016 (25.03.2016) RU
2016 111124 25 марта 2016 (25.03.2016) RU
- (71) Заявитель : ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА -
ИНТЕЛЛЕКТ" (LTD "VALENTA-INTELLEKT")
[RU/RU]; ул. Генерала Дорохова, 18/2, Москва, 119530,
Moscow (RU).
- (72) Изобретатели : НЕСТЕРУК, Владимир Викторович
(NESTERUK, Vladimir Viktorovich); 4-ый Войковский
пр., 3-15, Москва, 125 171, Moscow (RU). СЫРОВ,
Кирилл Константинович (SYROV, Kirill Kon-
stantinovich); ул. Крылатская, 45/1-13 1, Москва,
121609, Moscow (RU).
- (74) Агент : ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ ПАТЕНТНО -ПРАВОВАЯ
ФИРМА "Ю С" (PATENT & LAW FIRM "YUS",
LIMITED LIABILITY COMPANY); Проспект Мира,
6, Москва, 129090, Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN,
KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS,
RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY,
TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована :

- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)
- до истечения срока для изменения формулы
изобретения и с повторной публикацией в случае
получения изменений (правило 48.2(h))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF GLIBENCLAMIDE IN FORM OF SOLUTION FOR INJECTION, METHOD FOR PREPARING SAME AND METHOD FOR OBTAINING GLIBENCLAMIDE PREPARATION

(54) Название изобретения : ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ГЛИБЕНКЛАМИДА В ФОРМЕ РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГЛИБЕНКЛАМИДА

(57) Abstract: The invention relates to the field of medicine and the chemical and pharmaceutical industry, and comprises a pharmaceutical composition in the form of a biologically-active solution characterized by including glibenclamide as an active principle and including, as auxiliary substances, hydroxyethyl starch and water for injection. The invention also relates to methods for producing pharmaceutical compositions of glibenclamide in the form of a solution for injection. The compositions are effective, safe and may be applied for extended periods.

(57) Реферат: Изобретение относится к области медицины, химико-фармацевтической промышленности и представляет собой фармацевтическую композицию в форме раствора, обладающую биологической активностью, характеризующуюся тем, что она включает в качестве активного начала глибенкламид, а в качестве вспомогательных веществ гидроксиэтилкрахмал и воду для инъекций. Изобретение также касается способов получения фармацевтических композиций глибенкламида в форме раствора для инъекций. Композиции являются эффективными, безопасными и могут применяться длительное время.

WO 2017/164776 A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ГЛИБЕНКЛАМИДА
В ФОРМЕ РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ ,
СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ
ПРЕПАРАТА ГЛИБЕНКЛАМИДА

5

Изобретение относится к области медицины , химико - фармацевтической промышленности и касается средств , обладающих биологической активностью в отношении рецепторов сульфонилмочевины (SUR).

10 К этому времени было установлено , что механизмы проявления сахароснижающих свойств производных сульфонилмочевины , к которым относится глибенкламид , связаны с молекулярными особенностями их взаимодействия со специфическими рецепторами , которые находятся на АТФ -зависимых калиевых каналах , расположенных в плазматической
15 мембране β -клеток . Они представляют собой открывающиеся поры , регулирующие поток калия внутрь и из клетки . Препараты сульфонилмочевины , непосредственно закрывая калиевые каналы , как бы имитируют эффекты глюкозы , которые нарушаются при сахарном диабете второго типа (R.L. Engler et al., 1996; I. Muhlhauser et al., 1997; R.
20 Matz, 1998; G. Leibowitz, 1996).

В нестимулированной β -клетке K^+ -АТФ -каналы открыты и движение калия из клетки через каналы поддерживает мембранный потенциал на отрицательном уровне (-70 мВ). Когда концентрация глюкозы в плазме крови повышается , захват и метаболизм глюкозы в β -клетках возрастают .
25 Это приводит к закрытию K^+ -АТФ -каналов и деполяризации клеточной мембраны (F.M. Ashcroft et al., 1984), что , в свою очередь , вызывает открытие потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов и вход кальция внутрь

клетки . Повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} стимулирует экзоцитозинсулиносодержащих секреторных гранул .

Ключом к пониманию различий в механизме действия препаратов сульфонилмочевины явились исследования , в которых было показано ,
5 что последние комплексируются с определенными участками рецептора . Так , глибенкламид комплексируется с полипептидом рецептора , имеющим молекулярную массу 140 кДа , тогда как глимепирид с полипептидом того же рецептора , но имеющим молекулярную массу 65 кДа , который обозначен как SUR X. Проведенные дополнительные
10 исследования показали , что глибенкламид , помимо основного комплексования с полипептидом 140 кДа , также специфически комплексируется с белками с молекулярной массой 40 и 65 кДа (F.M. Ashcroft, F.M. Gribble, 1999).

Кроме того , было установлено , что рецепторы к сульфаниламидным
15 препаратам находятся не только в поджелудочной железе , а также в сердце , сосудах и некоторых нейронах головного мозга (F.M. Ashcroft, F.M. Gribble, 1999).

В работах М . Chen, J.M. Simard и других авторов , проведенных в период с 2001 по 2006 год , показано , что в условиях повреждения или
20 ишемии клеток астроглии центральной нервной системы на их мембранах в повышенных количествах экспрессируется недавно открытый особый тип неселективных Ca^{2+} - и АТФ -зависимых катионных каналов , обозначенных NCCa-ATP. Как показали эксперименты , при истощении запасов АТФ повышается проницаемость каналов этого типа
25 для ионов натрия и молекул воды , что приводит к развитию

цитотоксического набухания , онкотической смерти нейронов и отеку головного мозга .

J.M. Simard и его коллеги обнаружили , что через 2-3 ч от начала острой ишемии мозга в эпицентре инфаркта уровень сульфонилмочевины 1 типа (SUR1) значительно повышается ; затем остается высоким в течение нескольких часов , а снижается только после наступления некроза ишемизированных нейронов . В участках , прилегающих к эпицентру инфаркта , уровни SUR1 позже также увеличивались и оставались повышенными в течение длительного времени . Подобно калиевым АТФ - зависимым каналам , локализованным в β -клетках эндокринного аппарата поджелудочной железы , работа NCCa-ATP регулируется белками - рецепторами SUR1 и может быть заблокирована ее производными , например глибенкламидом . Исследователи пришли к выводу , что NCCa-ATP принимают непосредственное участие в патогенезе мозгового инсульта , в частности такого грозного его осложнения , как отек мозга , и предположили , что блокада регуляторных рецепторов SUR1 производными сульфонилмочевины (ПСМ) может стать новой терапевтической опцией при таком состоянии .

На модели ишемического инсульта (ИИ) у грызунов J.M. Simard и соавт . продемонстрировали возможность блокирования NCCa-ATP путем продленной инфузии глибенкламида . В группе подопытных животных смертность , выраженность отека мозга и объем инфаркта уменьшались в 2 раза по сравнению с контрольной группой , не получавшей глибенкламид . Важно отметить , что в этих экспериментах вещество вводили животным уже после инсульта . Однако такие обнадеживающие данные не подтвердились результатами клинического исследования М.

Weih и соавт. (2001). У пациентов с СД 2 типа первичное назначение ПСМ в остром периоде инсульта не уменьшало его тяжесть и не влияло на внутригоспитальный исход и смертность.

Определенный положительный эффект от приема ПСМ наблюдался, но он не достиг статистической достоверности. Кроме того, в исследовании не разграничивали пациентов, которые получали ПСМ только в остром периоде инсульта, и тех, кто продолжал его прием в дальнейшем.

В 2007 г. Hagen Kunte и соавт. выдвинули гипотезу, что исходы ИИ должны быть лучшими у тех пациентов, которые принимали ПСМ и до, и после инсульта. При этом учитывались и потенциальные нежелательные явления. Помимо влияния на рецепторы сульфонилмочевины 1 типа, глибенкламид способен подавлять рецепторы 2 типа (SUR2), которые являются регуляторными субъединицами калиевых АТФ-зависимых каналов, локализованных в сердечно-сосудистой системе. Согласно данным S. Seino (1999), действие глибенкламида на SUR2 на два порядка менее выражено, чем действие на SUR1. Тем не менее в экспериментах J.M. Reid (1995) и K. Nakahata (2003) на грызунах подтверждена важная роль калиевых АТФ-зависимых каналов, регулируемых рецепторами SUR2, в развитии гипоксической и гиперкапнической церебральной вазодилатации. Планируя свое исследование, Н. Kunte и соавт. исходили из того, что потенциальный вазоконстрикторный эффект глибенкламида не отразится на результатах лечения больных с ИИ.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первые места в структуре смертности и, что самое печальное, это ведет к ранней инвалидизации населения трудоспособного возраста. По статистике,

отсроченная годовая смертность после возникновения инсульта достигает до 50% больных . Последствия инсульта весьма сложно корректируются и нередко остаются на всю жизнь .

За последнее десятилетие частота выявленных в течение года случаев
5 острых нарушений мозгового кровообращения в мире , по данным ВОЗ ,
увеличилась в среднем с 1,5 до 5,1 на 1000 человек . При этом более чем у
25% пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения
(ОНМК) инсульт является повторным . Средняя распространённость
больных , которые перенесли инсульт , в мире составляет 46-50 на 1 тыс .
10 населения .

Одним из наиболее прогностически негативных осложнений
инсульта является отёк мозга .

Отек головного мозга - это самое грозное осложнение любой
внутричерепной патологии , заключающееся в патологическом
15 диффузном пропитывании мозговых тканей жидкостью из сосудистого
пространства . Патогенетической основой отека мозга становятся тяжелые
декомпенсированные микроциркуляторные нарушения внутри мозговых
тканей . Они начинают появляться в том участке мозга , где имеется
патологический очаг . Если первичное заболевание слишком тяжелое или
20 не поддается лечению , возникает сбой механизмов ауторегуляции
сосудистого тонуса , что заканчивается их паралитическим расширением .
Эти изменения очень быстро распространяются на окружающие
здоровые участки мозга , что приводит к диффузному расширению
мозговых сосудов и повышению гидростатического давления в них .
25 Сочетание неполноценности сосудистой стенки с повышенным
давлением на нее приводит к тому , что жидкие компоненты крови не в

состоянии удержаться в сосудистом просвете и пропотевают сквозь сосудистую стенку, пропитывая ткани мозга.

Отечность любых тканей в организме - это вполне закономерное и частое явление, не вызывающее особых проблем. Но не в случае с отеком
5 мозга, который находится в ограниченном пространстве. Мозг не может и не должен увеличивать свой объем, в связи с тем, что черепная коробка очень плотная и не сможет расшириться под давлением увеличенных объемов и массы мозговых тканей. Возникает состояние, при котором мозг оказывается сдавленным в узком пространстве. Это и несет самую
10 большую опасность, так как усугубляет ишемию нейронов и усиливает прогрессирование отека. Этому также способствуют повышение содержания углекислого газа на фоне снижения кислорода, падение онкотического и осмотического давления плазмы вследствие снижения содержания белка и перераспределения электролитов крови.

Поскольку, головной мозг относится к тканям с усиленным кровоснабжением, вызвать расстройства микроциркуляции, переходящие в отек мозга, достаточно просто. Вероятность этого тем больше, чем
15 более обширный очаг первичного поражения.

Таблетки проблематично использовать как средство неотложной
20 терапии. Как правило, в этих случаях необходимо вводить растворы для инъекций. Однако глибенкламид не является легко растворимым веществом, практически нерастворим в воде (4 мг/л при температуре 27°C) и эфире, мало растворим в этаноле и метаноле, умеренно растворим в хлороформе Р. Поэтому в есть необходимость увеличить
25 растворимость субстанции.

Известен патент US 8277845 (опубл. 02.10.2012) раскрывающий лиофилизированную форму глибенкламида. Состав включает натрия или калия гидрооксид, инертные носители, такие как сахар (например, глюкоза), маннитол, натрия хлорид.

5 При этом необходимо отметить, что приготовление растворов представляет собой определенный и дорогостоящий процесс, а для лиофилизированных растворов еще и необходимость наличия растворителя для приготовления раствора *in situ* (на месте) для введения.

Известна заявка WO 2009097443 (опубл. 06.08.2009) раскрывающая жидкую лекарственную форму глибенкламида. Жидкая форма 10 содержащая 40%-й PEG 300, 10% этанола и 50% воды, pH 8.5-9.5, включает 1 мг глибенкламида на мл раствора. Эта форма может также включать буфер, такой как диэтаноламин, сурфактант, например, твин 80. Данный источник может быть указан в качестве ближайшего аналога.

15 Известный раствор содержит этанол, который не желателен при повреждениях нервной системы и не обеспечивает эффективное противоотечное действие.

Заявка WO2009097443 раскрывает также способ получения жидкой лекарственной формы глибенкламида. Способ получения заключается в том, что смешивают этанол и PEG 300 и добавляют глибенкламид с 20 перемешиванием до его полного растворения. Буферную соль растворяют в 40% объема воды. Полученный раствор добавляют к раствору глибенкламида. Доводят pH до $9,0 \pm 0,1$ растворами гидроксида натрия или соляной кислоты. Раствор разливают во флаконы и стерилизуют 25 путем пропускания через 0,2 μm фильтры. Известный раствор содержит

этанол , который не желателен при повреждениях нервной системы и не обеспечивает эффективное противоотечное действие .

В настоящем изобретении раскрываются новые эффективные жидкие формы веществ , включающие глибенкламид . Такие жидкие формы приемлемы для внутривенного , внутриартериального , интратекального , парентерального , подкожного , внутрибрюшинного , интрацеребровен -
5 трикулярного , трансбуккального , сублингвального , местного или иных способов введения .

В настоящем изобретении раскрывается также новый способ получения эффективной жидкой формы глибенкламида .
10

Жидкая композиция , пригодная для введения пациентам включает субстанцию глибенкламида , растворитель и сорастворитель .

Жидкие формы предпочтительно включают глибенкламид при концентрации от 0,04 мг/мл, и, по необходимости - поверхностно -
15 активное вещество .

Здесь предложены несколько вариантов жидких форм глибенкламида , как -то :

- варианты с концентрацией свыше примерно 0,04 мг/мл, например , для болюсного введения или для инъекции с применением инфузомата
20 или шприцевого насоса ;

- концентрированные варианты , пригодные для разбавления фармацевтически приемлемыми разбавителями , разбавители которых - типичные растворы на водной основе , например , для болюсного введения или инъекций с помощью инфузомата или шприцевого насосов ;

25 - разбавленные варианты могут включать фармацевтически приемлемые разбавители , разбавители которых - типичные растворы на

водной основе , приемлемые для инфузии или инъекции в виде болюса , или для введения в течение длительного периода времени ;

- разбавленные варианты , с растворами , включающие производные циклодекстрина , которые в свою очередь , могут включать

5 фармацевтически приемлемые разбавители , разбавители которых - типичные растворы на водной основе , приемлемые для инфузии или инъекции в виде болюса , или для введения в течение длительного периода времени ;

- жидкие формы , имеющие концентрацию глибенкламида ,

10 пригодного для введения пациенту в течение продолжительного периода времени , когда глибенкламид , не осаждается из раствора во время или после разбавления , или в замороженном или охлажденном состоянии .

Раскрываемые здесь жидкие формы глибенкламида могут быть пригодны для введения пациентам , нуждающимся , например , в

15 уменьшения и/или профилактики отека мозга , нервных клеток , или при прочих повреждениях нервной системы пациента , которые могут стать результатом или уже стали характерными при инсульте , травме головы , повреждении спинного мозга , остановке сердца , приводящей к нарушению притока крови к клеткам головного мозга , или при иных

20 состояниях .

Использование глибенкламида в виде заявленного раствора для инъекций можно вводить в течение первоначального этапа лечения до 4 мг , а затем , как вариант , разбавлять для постоянной инфузии в течение 5-7 дней при 20 мг/день .

25 Достаточная растворимость глибенкламида достигается путем объединения с гидроксипропилкрахмалом .

Обнаружено , что глибенкламид может применяться в качестве средства для лечения инсульта . Использование глибенкламида в лечении инсульта может потребоваться для внутривенного введения , и , следовательно , эксперименты относительно формы были сосредоточены на разработке соответствующего состава для инъекций глибенкламида в различных концентрациях (например , в концентрации 1 мг/мл). Например , глибенкламид для инъекций можно вводить в течение первоначального этапа лечения до 4 мг , а затем , как вариант , разбавлять для постоянной инфузии в течение 5-7 дней при 20 мг/день .

10 Раскрытые здесь жидкие формы могут быть использованы для введения в сосудистую систему , как например , внутривенное или внутриартериальное введение , или в спинномозговую жидкость , или иное место введения пациентам , перенесшим инсульт , с травмой головы , травмой спинного мозга , с остановкой сердца , что приводит к нарушению поступления кровотока к головному мозгу , или к другому состоянию , при котором пострадавший имеет риск отека мозга и/или отека нервных клеток .

20 Как вариант , раскрытые в данном описании жидкие формы могут быть использованы для интрацеребровентрикулярного или интратекального введения пациенту , перенесшего инсульт , травму головы , травму спинного мозга , остановку сердца , которая привела к нарушению притока крови к сосудам головного мозга , или другому состоянию , при котором пострадавший имеет риск отека мозга и/или отека нервных клеток .

25 Жидкие составы и способы применения жидких препаратов предлагают формы введения глибенкламида , помощь при

вышеописанных формах введения , упрощая тем самым введение препарата , а также делают возможным введение их пациентам , нуждающимся в таковом , особенно тем , кто , возможно , не в состоянии глотать твердые лекарственные формы , или тем , кому необходима

5 быстрая фармакологическая доступность препарата , предотвращая задержку , часто имеющую место при пероральном введении препарата в твердой лекарственной форме .

Глибенкламид может применяться в качестве средства для лечения инсульта . Использование глибенкламида в лечении инсульта может

10 потребоваться для внутривенного введения , и , следовательно , эксперименты относительно формы были сосредоточены на разработке соответствующего состава для инъекций глибенкламида в различных концентрациях (например , в концентрации 1 мг/мл). Например , глибенкламид для инъекций можно вводить в течение первоначального

15 этапа лечения до 4 мг , а затем , как вариант , разбавлять для постоянной инфузии в течение 5-7 дней при 20 мг/день .

Раскрытые здесь жидкие формы могут быть использованы для введения в сосудистую систему , как например , внутривенное или внутриартериальное введение , или в спинномозговую жидкость , или иное

20 место введения пациентам , перенесшим инсульт , с травмой головы , травмой спинного мозга , с остановкой сердца , что приводит к нарушению поступления кровотока к головному мозгу , или к другому состоянию , при котором пострадавший имеет риск отека мозга и/или отека нервных клеток . Раскрытые здесь жидкие препараты могут использоваться для

25 введения , например , в течение длительного периода времени в сосудистую систему , как -то спинномозговая жидкость , или другое место

введения у пациента , перенесшего инсульт , травму головы , травму спинного мозга , остановку сердца , ведущую к прерыванию притока крови к мозгу , или другому состоянию , при котором пострадавший имеет риск отека мозга и/или отека нервных клеток .

- 5 Достаточная растворимость глибенкламида обеспечивается путем объединения с циклодекстрином в определенных количествах .

Для этого используют видоизмененные циклодекстрины , наиболее перспективным из которых проявил себя 2-гидроксипропил β -циклодекстрин (2-HP- β -CD).

- 10 Циклодекстрины - это олигосахариды с гидрофобной полостью и гидрофильной внешней поверхностью . Такая молекулярная структура и форма циклодекстрина дает уникальную возможность действовать как контейнеры для молекул путем включения гостевых молекул в свою внутреннюю полость .

- 15 При растворении глибенкламида в растворе 2-гидроксипропил β -циклодекстрина получается одновременно раствор и комплекс включения , что может приводить к изменению физико -химических , фармакологических свойств лекарственной формы .

- 20 С увеличением концентрации 2-гидроксипропил β -циклодекстрина растворимость глибенкламида повышается . В то же время при приготовлении инъекционного раствора необходимо соблюдать определенное значение осмолярности .

- 25 Согласно изобретению предложена новая фармацевтическая композиция в форме раствора для инъекций , характеризующаяся тем , что она включает в качестве активного начала глибенкламид , в качестве

вспомогательных веществ гидроксиэтилкрахмал 200/0,5 и воду для инъекций при следующем содержании ингредиентов , г на мл раствора :

Глибенкламид		0,0004-0,004
Гидроксиэтилкрахмал	200/0,5	0,025-0,075
Вода для инъекций		остальное

Краткое описание технологического процесса получения
 5 фармацевтической композиции в форме раствора для инъекций с гидроксиэтилкрахмалом .

Воду для инъекций нагревают до 85-90°С, добавляют гидроксиэтилкрахмал и перемешивают до полного растворения . Добавляют глибенкламид в виде порошка и перемешивают при
 10 температуре 75-85°С до растворения . Как правило , но не обязательно , что зависит от типа мешалки перемешивание ведут при скорости вращения мешалки 400 об/мин . Вводят воду для инъекций до получения конечного объема раствора заданной концентрации и снова перемешивают . Полученный раствор выдерживают в течение 35-40 минут при
 15 температуре 75-85°С и охлаждают до 20-30°С . Полученный раствор стерилизуют методом фильтрации через фильтры с диаметром пор 0,22 мкм и фасуют в ампулы , которые дополнительно стерилизуют в течение 8 минут при температуре 120°С .

Технический результат : создание новой препаративной формы ,
 20 которая может длительно вводиться в организм пациента за счет усовершенствования состава вспомогательных веществ , оказывающих основное влияние на фармакокинетику активного начала и снижение образования нежелательных примесей при хранении .

Кроме того, использование в растворе гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) 200/0,5 (со средней молекулярной массой около 200000 Да и степенью замещения около 0,5) в качестве комплексона обеспечило получение требуемой концентрации, которая обеспечивает необходимый терапевтический эффект и возможность длительного применения препарата. Хотя в настоящем изобретении ГЭК используется как вспомогательное вещество, его известные свойства (действие, направленное на улучшение микроциркуляции при инсультах головного мозга, при окклюзионных заболеваниях периферических артерий, при нарушении кровоснабжения органов зрения и слуха и др.) позволяют также повысить эффективность лечения.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ получения препарата глибенкламида в форме раствора для инъекций в ампулах характеризуется тем, что в предварительно нагретой до 75-95°C воде для инъекций растворяют 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин, добавляют глибенкламид и перемешивают до полного растворения, полученный раствор выдерживают в течение 35-40 минут, охлаждают до 18-30°C, затем стерилизуют путем фильтрации через мембранные фильтры с размером пор 0,22-0,3 мкм, разливают в ампулы из нейтрального стекла, запаивают и подвергают стерилизации при температуре 120°C в течение 8-15 минут, при этом компоненты используют в количествах, обеспечивающих осмолярность в пределах 239-376 мОсм/л.

Возможность осуществления изобретения может быть продемонстрирована следующими примерами.

Пример 1. Способ получения раствора глибенкламида с гидроксиэтилкрахмалом

Задают температурный интервал воды для инъекций в реакторе 85-90°C. В реактор подают воду в количестве 120 л. На электронных весах с
 5 точностью до 0,001 г, взвешивают гидроксиэтилкрахмал в количестве 9 кг. Переносят в реактор и перемешивают в течение 10 минут до полного растворения при скорости вращения мешалки 400 об/мин. Раствор должен быть прозрачным. Добавляют глибенкламид в количестве 300г и перемешивают в течение 20 минут при температуре 80°C до полного
 10 растворения при скорости вращения мешалки 400 об/мин. Полноту растворения проверяют визуально: раствор должен быть прозрачным. Емкость ополаскивают водой по 5 л дважды и присоединяют к общему раствору в реакторе. Добавляют воду для инъекций до получения 120 л раствора и снова перемешивают 5 минут при работающей мешалке со
 15 скоростью 400 об/мин. Полученный раствор выдерживают в течение 40 минут при температуре 75-80°C и охлаждают до температуры воды 20-30°C. Полученный раствор стерилизуют методом фильтрации в токе азота через фильтры Durapore тип CVGL с диаметром пор 0,22 мкм. Раствор подают из реактора в токе стерильного азота под давлением 0,7-
 20 1,0 МПа. Стерильный раствор фасуют в ампулы из нейтрального стекла в токе стерильного воздуха класса чистоты А по 1 мл. Ампулы запаивают и стерилизуют в течение 8 минут при температуре 120±1°C.

Полученный раствор содержит

Глибенкламид	0,0025 г
Гидроксиэтилкрахмал	200/0,5 0,075 г
Вода для инъекций	до 1 мл

Значения фармакокинетических параметров не показали существенных отклонений при исследовании в процессе длительного использования (см. таблицу 1).

Таблица 1. Динамика концентраций глибенкламида в плазме крыс .

Т, час	Концентрация глибенкламида в плазме крыс при использовании раствора по примеру 1, мкг/мл
0,25	13,95
0,5	32,84
0,75	47,5
1,0	51,65
1,25	48,90
1,5	42,75
1,75	38,15
2,0	22,30
4	17,80
8	14,40

5

Пример 2. Исследование подлинности и содержания примесей в процессе хранения раствора глибенкламида с гидроксиэтилкрахмалом

Образцы хранили в стандартных условиях , определяемых нормативными требованиями , в течение 12 месяцев .

10 У Ф -спектрофотометрия . У Ф -спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца глибенкламида , приготовленных для количественного определения . Измерения проводили относительно раствора сравнения .

15 Посторонние примеси определяли методом тонкослойной хроматографии на пластинах «TLC Silicagel 60 F254».Содержание примесей менее 0,2%.

При изучении свойств полученных растворов также установлено, что при охлаждении, замораживании и размораживании растворов в течение суток свойства препарата не изменяются.

Исследования выполнялись согласно действующей «Временной инструкции по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре» И 42-2-82. Согласно данной инструкции был выбран температурный режим при $60 \pm 0,2^\circ\text{C}$.

Для контроля стабильности препарата были выбраны следующие показатели: описание, подлинность, прозрачность, цветность, pH, механические включения, посторонние примеси, количественное определение. Установлено, что за весь срок хранения раствор глибенкламида оставался стабильным по всем показателям (см. таблицу 2). Незначительные отклонения наблюдались при определении такого показателя, как pH и количественное содержание. Максимальное количество содержания примеси 0,15%.

Таблица 2. Изучение стабильности раствора глибенкламида с гидроксиэтилкрахмалом.

Показатели	Раствор после изготовления	Через 0,5 года	Через 1 год	Через 1,5 года	Через 2 года	Через 2,5 года	Через 3 года	Через 3,5 года
Прозрачность	+	+	+	+	+	+	+	Слегка мутный
pH раствора	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,2	6,2	6,0
Примеси	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,45%	Более 0,5%
Количественное содержание	100%	99,8	99,7	99,7	99,6	98,6	98,4%	96%
Стерильность	+	+	+	+	+	+	+	+

Пример 3. Исследование нейропротекторной и противовотечной активности раствора глибенкламида с гидроксиэтилкрахмалом

В проведенном исследовании крысам линии Вистар -Киото с ишемическим инсультом , вызванным посредством окклюзии средней
5 мозговой артерии , проводили подкожную инфузию раствора глибенкламида по примеру 1.

Это привело к снижению летальности с 30% до 22% по сравнению с контрольной группой (Инфузионный раствор WO 2009097443). У крыс , получавших раствор глибенкламида , через 8 ч после инсульта был
10 значительно меньше выражен отек мозгового вещества , меньше был размер очагов поражения мозговой ткани .

Пример 4. Процесс получения фармацевтической композиции в форме раствора для инъекций с 2-гидроксипропил β -циклодекстрином

15 В предварительно нагретую до 75-95°C воду для инъекций растворяют 2-гидроксипропил β -циклодекстрин , добавляют глибенкламид и перемешивают до полного растворения , полученный раствор выдерживают в течение 35-40 минут , охлаждают до 18-30°C , затем стерилизуют путем фильтрации через мембранные фильтры с
20 размером пор 0,22-0,3 мкм , разливают в ампулы из нейтрального стекла , запаивают и подвергают стерилизации при температуре 120°C в течение 8-15 минут , при этом компоненты используют в количествах , обеспечивающих осмолярность в пределах 239-376 мОсм /л.

Получают стабильную инъекционную лекарственную форму
25 глибенкламида с высокой биодоступностью содержащую компоненты при следующем соотношении в мг на 1 мл раствора :

Глибенкламид 0,04 - 0,4

2-гидроксипропил - β -циклодекстрина 0,06 - 2,4

Вода для инъекций 1 мл

Данный препарат является эффективным , безопасным и может применяться длительное время .

- 5 При изучении свойств полученных растворов также установлено , что при охлаждении , замораживании и размораживании растворов в течение суток свойства препарата не изменяются (см. таблицу 3).

Таблица 3. Изучение стабильности фармацевтической композиции в форме раствора для инъекций с 2-гидроксипропил - β -циклодекстрином

Показатели	До замораживания	Через 0,5 суток	Через 1 сутки	Через 3 суток
Прозрачность	+	+	+	+
pH раствора	6,3	6,3	6,3	6,3
Примеси	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%
Количественное содержание	100%	100%	100%	100%
Стерильность	+	+	+	+

10

Исследования выполнялись согласно действующей «Временной инструкции по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения » при повышенной температуре » И 42-2-82. Согласно данной инструкции был

15 выбран температурный режим при $60 \pm 0,2^\circ\text{C}$.

Для контроля стабильности препарата были выбраны следующие показатели : описание , подлинность , прозрачность , цветность , pH, механические включения , посторонние примеси , количественное определение . Установлено , что за весь срок хранения раствор

глибенкламида оставался стабильным по всем показателям (см. таблицу 4).

Таблица 4. Изучение стабильности раствора глибенкламида с гидроксиэтилкрахмалом с 2-гидроксипропил - β -циклодекстрином .

Показатели	Раствор после изготовления	Через 0,5 года	Через 1 год	Через 1,5 года	Через 2 года	Через 2,5 года	Через 3 года	Через 3,5 года
Прозрачность	+	+	+	+	+	+	+	Слегка мутный
pH раствора	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,2	6,2	6,0
Примеси	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,45%	Более 0,5%
Количественное содержание	100%	99,8	99,7	99,7	99,6	98,6	98,4%	96%
Стерильность	+	+	+	+	+	+	+	+

5

Незначительные отклонения наблюдались при определении такого показателя , как pH и количественное содержание . Максимальное количество содержания примеси 0,15%, что на 30% меньше , чем согласно способу -прототипу .

10

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция в форме раствора для инъекций ,
характеризующаяся тем , что содержит в качестве активного начала
глибенкламид , в качестве вспомогательных веществ
5 гидроксиэтилкрахмал 200/0,5 и воду для инъекций при следующем
содержании ингредиентов , г на мл раствора :

Глибенкламид	0,0004-0,004
--------------	--------------

Гидроксиэтилкрахмал 200/0,5	0,025-0,075
-----------------------------	-------------

Вода для инъекций	остальное .
-------------------	-------------

2. Способ получения фармацевтической композиции по п.1,
характеризующийся тем , что в воду для инъекций , предварительно
нагретую до 85-90°C , добавляют гидроксиэтилкрахмал 200/0,5 и
ю перемешивают до полного растворения , добавляют порошок субстанции
глибенкламида и перемешивают при температуре 75-85°C до полного
растворения , добавляют воду для инъекций до получения конечного
объема раствора и снова перемешивают , полученный раствор
выдерживают в течение 35-40 минут при температуре 75-85°C ,
15 охлаждают до 20-30°C , стерилизуют методом фильтрации через фильтры
с диаметром пор 0,22 мкм и фасуют в ампулы , которые дополнительно
стерилизуют в течение 8 минут при температуре 120°C .

3. Способ получения препарата глибенкламида в форме раствора для
инъекций в ампулах характеризуется тем , что в предварительно нагретой
20 до 75-95°C воде для инъекций растворяют 2-гидроксипропил - β -
циклодекстрин , добавляют глибенкламид и перемешивают до полного

растворения , полученный раствор выдерживают в течение 35-40 минут ,
охлаждают до 18-30°C, затем стерилизуют путем фильтрации через
мембранные фильтры с размером пор 0,22-0,3 мкм , разливают в ампулы
из нейтрального стекла , запаивают и подвергают стерилизации при
5 температуре 120°C в течение 8-15 минут , при этом компоненты
используют в количествах , обеспечивающих осмолярность в пределах
239-376 мОсм /л

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 201 7/0001 66

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61 K 9/08 (2006.01); A61 K 31/64 (2006.01); A61 P 9/10 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61 K 9/00, 9/08, 9/12, 31/44, 31/245, 31/64, 31/716, 31/724, 38/12, A61 P 9/10, 31/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Esp@cenet, USPTO, PubMed, RUPAT, PatSearch (RUPTO internal), PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
D, Y	WO 2009/097443 A2 (REMEDY PHARMACEUTICALS, INC et al.) 06.08.2009, examples 1,12, items 1, 2, 61 of the claims	1-3
Y	Reestr lekarstvennykh sredstv Rossii RLSHS. Entsiklopediia lekarstv, M.: RLS-2006, 2005, issue 14, p. 700, col.1	1-2
Y	US 7105181 B2 (JAGOTEC, AG) 12.09.2006, col. 10, lines 31-44	2
Y	Obshchaia farmakopeinaia statia. Sterilizatsiia. OFS. 1.1.0016.15. Podtverzhdeno prikazom Ministerstva zdravookhraneniia RF from 29 October 2015 № 771 "Ob utverzhdenii obshchikh farmakopeinykh statei i farmakopeinykh statei, p.3, para. 2, table 1.	2-3
Y	DE 3815902 A1 (SCHWARZ PHARMA GMBH) 23.11.1989, the claims, the examples	3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

D See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 June 2017 (27.06.2017)

Date of mailing of the international search report

14 August 2017 (14.08.2017)

Name and mailing address of the ISA/

RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ		A 61k 9/08 (2006.01) A 61k 31/64 (2006.01) A 61p 9/10 (2006.01)	
Согласно Международной патентной классификации МПК			
B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА			
Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)			
A 61k 9/00, 9/08, 9/12, 31/44, 31/245, 31/64, 31/716, 31/724, 38/12, A 61p 9/10, 31/00			
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки			
Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)			
Esp@cenet, USPTO, PubMed, RUPAT, PatSearch (RUPTO internal), PAJ			
C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ :			
Категория *	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	
D,Y	WO 2009/097443 A 2 (REMEDY PHARMACEUTICALS, INC et al.) 06.08.2009, примеры 1,12, п.п. 1, 2, 61 формулы	1-3	
Y	Реестр лекарственных средств России РЛШС. Энциклопедия лекарств, М.: РЛС -2006, 2005, вып. 14, с. 700, кол. 1	1-2	
Y	US 7105 18 1 В 2 (JAGOTEC, AG) 12.09.2006, кол. 10, строки 31-44	2	
Y	Общая фармакопейная статья. Стерилизация. ОФС.1.1.00 16.15. Подтверждено приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 октября 2015 г. № 771 "Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей, с.3, абзац 2, табл. 1.	2-3	
Y	DE 38 15902 A1 (SCHWARZ PHARMA GMBH) 23.11.1989, формула, примеры	3	
☐ последующие документы указаны в продолжении графы C. ☐ данные о патентах -аналогах указаны в приложении			
* Особые категории ссылочных документов : "A " документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным "E " более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее "L " документ, подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано) "O " документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д. "P " документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета		"I" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение "X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности "Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста "&" документ, являющийся патентом-аналогом	
Дата действительного завершения международного поиска		Дата отправки настоящего отчета о международном поиске	
27 июня 2017 (27.06.2017)		14 августа 2017 (14.08.2017)	
Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП -3, Россия, 125993 Факс : (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37		Уполномоченное лицо : А.Ежова Телефон № 495 531 65 15	