(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 034430 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.06

(21) Номер заявки
201600118

(22) Дата подачи заявки
2014.07.16

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)

(54) ЖИДКАЯ ВОДНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ С КОНСЕРВАНТАМИ, СОДЕРЖАЩАЯ ЭТЕРИФИЦИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОДЕКСТРИНА

(31) **13177268.3**
(32) **2013.07.19**
(33) **EP**
(43) **2016.07.29**
(86) **PCT/EP2014/065204**
(87) **WO 2015/007760 2015.01.22**

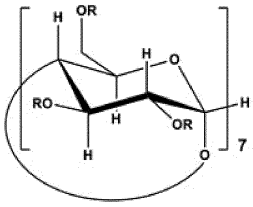
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ВЕТМЕДИКА ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Авен Михаэль, Лукас Тим (DE)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(56) US-A1-2004152664
WO-A1-2004089418
EP-A1-1920785
BREWSTER ET AL.: "Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, vol. 59, no. 7, 24 August 2007 (2007-08-24), pages 645-666, XP022211985, ISSN: 0169-409X, DOI:10.1016/J.ADDR.2007.05.012 the whole document
BASSANI V. L. ET AL.: "ENHANCED WATER-SOLUBILITY OF ALBENDAZOLE BY HYDROXYPROPYL-ss-CYCLODEXTRIN COMPLEXATION", JOURNAL OF INCLUSION PHENOMENA AND MOLECULAR RECOGNITION IN CHEMISTRY, KLUWER, DORDRECHT, NL, vol. 25, no. 1-3, 1 March 1996 (1996-03-01), pages 149-152, XP008076331, ISSN: 0923-0750, DOI: 10.1007/BF01041557 the whole document
PIEL G. ET AL.: "DEVELOPMENT OF A PARENTERAL AND AN ORAL FORMULATION OF ALBENDAZOLE WITH CYCLODEXTRINS", SCIENCES TECHNIQUES ET PRATIQUES STP PHARMA PRATIQUES, PARIS, FR, vol. 9, no. 3, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 257-260, XP008076739, ISSN: 1157-1497 the whole document

(57) Изобретение является направленным на жидкую водную фармацевтическую композицию с консервантами, которая включает от 5 до 40 г/100 мл одного или более этерифицированных производных циклодекстрина, где один или более этерифицированных производных циклодекстрина являются выбранными из группы, которая состоит из эфиров β-циклодекстрина, которые имеют формулу I



(I),

где остатки R независимо друг от друга представляют собой группы гидроксиэтила, гидроксипропила, дигидроксипропила, метила или этила; от 0,05 до 3,0 г/100 мл одного или более растворимых в воде консервантов, выбранных их группы, которая состоит из сорбиновой кислоты или ее солей; бензойной кислоты или ее солей; хлорида бензалкония; или их комбинаций; от 0,2 до 2,0 г/100 мл по крайней мере одного растворимого в воде антиоксиданта; от 0,01 до 0,75 г/100 мл по крайней мере одного растворимого в воде полимера; и от 0,01 до 1 г/100 мл по крайней мере одного фармацевтически активного соединения в форме замещенного бензимидазола, выбранного из тиабендазола, фуберидазола, оксибендазола, парбендазола, камбендазола, мебендазола, фенбендазола,

034430 B1

флубендазола, альбендазола, оксфендазола, нокодазола, астемизола и пимобендана или их фармацевтически приемлемых солей; или в форме замещенного оксикама, выбранного из ампироксикама, дроксикама, лорноксикама, пироксикама, теноксикама и мелоксикама или их фармацевтически приемлемых солей; или в форме замещенного имидазолинона, выбранного из 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она (имепитоина) или его фармацевтически приемлемых солей; или в форме замещенного глюкопиранозилзамещенного производного бензола, выбранного из 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола или его фармацевтически приемлемой формы и/или соли, где фармацевтически приемлемая форма представляет собой кристаллический комплекс между 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензолом и одной или более аминокислот; значение pH композиции составляет от 2,5 до 5. Жидкая водная фармацевтическая композиция обеспечивает приемлемую растворимость фармацевтически активного соединения, такого как пимобендан, в водном растворе, с помощью чего растворимые в воде консерванты сохраняют свою эффективность в присутствии этерифицированных производных циклодекстрина, позволяя, таким образом, применять ее в форме для перорального введения.

034430 B1

034430 B1

Область, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области медицины, а именно ветеринарной медицины. В частности, изобретение относится к новой жидкой водной фармацевтической композиции с консервантами, включающей одну или более этерифицированных производных циклодекстрина, один или более растворимых в воде консервантов и, по крайней мере, одно фармацевтически активное соединение.

Предпосылки создания изобретения

Циклодекстрины представляют собой циклические олигосахариды, содержащие шесть, семь или восемь (α-1,4)-связанных единиц D-глюкопиранозида, что приводит к образованию альфа(α)-, бета(β)- и гамма(γ)-циклодекстринов. В общем случае, циклодекстрины представляют собой фармацевтические наполнители, которые могут солюбилизировать различные слаборастворимые лекарственные средства/молекулы посредством образования растворимого в воде комплекса лекарственное средство - циклодекстрин (Loftsson T и др., Journal of Pharmaceutical Sciences 2012, 101(9): 3019-3032). В частности, циклодекстрины в водном растворе образуют комплексы включения с нерастворимыми в воде или слабо растворимыми лекарственными средствами путем захвата липофильного остатка молекулы лекарственного средства в полость циклодекстрина, который является гидрофобным (Brewster ME и др., Advanced Drug Delivery Reviews 2007, 59: 645-666). Однако также могут образовываться комплексы лекарственное средство - циклодекстрин без включения. Чем выше концентрация циклодекстрина, тем выше частота образование агрегатов молекулы циклодекстрина и способных к самосборке комплексов. Еще один аспект, связанный с фармацевтическими композициями, содержащими циклодекстрин, представляет собой формирование способных к самосборке комплексов и/или образование агрегатов (Messner M и др., International Journal of Pharmaceutics 2011, 408: 235-247). Наполнители, которые солюбилизируют и стабилизируют такие агрегаты, включают небольшие ионизированные молекулы, такие как соли органических кислот и оснований.

Существенная проблема, связанная с фармацевтическими композициями, включающими циклодекстрины, заключается в создании фармацевтических композиций, которые защищенными от роста микроорганизмов. Такие законсервированные композиции особенно важны для хранения контейнеров, содержащих множественные дозы композиции. Типичные консерванты являются относительно неэффективными при нормальных концентрациях в таких композициях, поскольку композиции, включающие такие консерванты, не в состоянии соответствовать или пройти стандартные тесты эффективности консервантов (например, Фармакопея США <51> или Европейская Фармакопея 5.1.3). Считается, что консервант образует комплекс с циклодекстрином и, следовательно, оказывается неэффективным или имеет сниженную эффективность в качестве консерванта. Таким образом, консервант теряет свою полную активность при образовании комплекса. Образование этих комплексов между консервантом и циклодекстрином дополнительно снижает растворимость активного лекарственного вещества (Loftsson T и др., Drug Development and Industrial Pharmacy 1992, 18(13): 1477-1484).

Некоторые этерифицированные β-производные циклодекстрина являются известными как такие, которые улучшают растворимость умеренно растворимых лекарственных средств, смотри WO 85/02767. Однако в WO 85/02767 описывается только применение этерифицированных β-производных циклодекстрина вплоть до концентрации 10%. При этом предполагается молярное соотношение лекарственного средства к этерифицированной производной β-циклодекстрина от 1:6 до 4:1. Растворимость флубендазола в пределах приведенного выше соотношения увеличивается только в 30 раз. Однако такие композиции не являются приемлемыми для получения фармацевтических композиций, включающих замещенные производные бензимидазолов такие, как пимобендан.

Дополнительные источники уровня техники представляют собой следующие:

US2004/152664 является направленным на композиции, включающие производные циклодекстрина и преднизолона;

WO2004/089418 относится к водным композициям, которые включают фторохинолон с pH от 4 до 7;

EP 1920785 описывает жидкий препарат, включающий комплекс пимобендана и циклодекстрина.

Brewster ME и др. (Advanced Drug Delivery Reviews 2007, 59(7): 645-666) описывает циклодекстрины в качестве фармацевтических солюбилизаторов;

Bassani VL и др. (Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry, 1996, 25(1-3): 149-152) относится к улучшенной растворимости в воде альбендазола путем комплексообразования при использовании гидроксипропил-β-циклодекстрина;

статья Piel G с соавторами (Sciences Techniques et Pratiques STP Pharma Pratiques 1999, 9(3): 257-260) является направленной на разработку парентеральной и пероральной композиции альбендазола с циклодекстринами.

Это позволяет осуществлять разработку фармацевтической композиции для парентерального применения, но по причине сниженного срока годности композиций без консервантов, это не позволяет разработать фармацевтическую композицию с множественными дозами для перорального применения. Из-за риска серьезных проблем с переносимостью, а также из-за опасений владельцев домашних животных

по поводу того, что воспаление в подкожном слое после инъекции, как считается, является фактором риска в развитии саркомы, крайне желательной является разработка пероральной фармацевтической композиции.

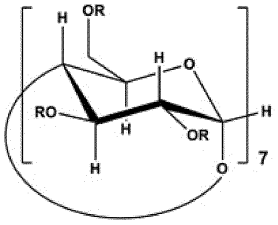
В связи с интенсивным ощущением вкуса у некоторых животных является особенно сложным рецептировать лекарственное средство, которое может быть введено перорально и которое является приемлемым для животного, что приводит к получению простого в использовании лекарственного средства для животных, в частности, домашних животных таких, как собаки, кошки и лошади (которое обладает достаточной вкусовой привлекательностью).

Цель, которая лежит в основе настоящего изобретения, таким образом, представляет собой создание фармацевтической композиции, которая преодолевает проблемы известного уровня техники, как описано выше. В частности, должна обеспечиваться фармацевтическая композиция, содержащая умеренно растворимое в воде фармацевтически активное соединение для введения в адекватной форме субъекту, который в этом нуждается, при приятных с точки зрения вкуса значениях pH (например ≥pH 3).

Краткое изложение сути изобретения

Таким образом, обеспечивается жидкая водная фармацевтическая композиция с консервантами, включающая

от 5 г/100 мл до 40 г/100 мл одного или более этерифицированных производных циклодекстрина, где один или более этерифицированных производных циклодекстрина являются выбранными из группы, которая состоит из: эфиров β-циклодекстрина, которые имеют формулу I:



(**I**),

где остатки R независимо друг от друга представляют собой группы гидроксиэтила, гидроксипропила, дигидроксипропила, метила или этила;

от 0,05 г/100 мл до 3,0 г/100 мл одного или более растворимых в воде консервантов, выбранных их группы, которая состоит из сорбиновой кислоты или ее солей; бензойной кислоты или ее солей; хлорида бензалкония; или их комбинаций;

от 0,2 г/100 мл до 2,0 г/100 мл, по крайней мере, одного растворимого в воде антиоксиданта;

от 0,01 г/100 мл до 0,75 г/100 мл, по крайней мере, одного растворимого в воде полимера; и

от 0,01 г/100 мл до 1 г/100 мл, по крайней мере, одного фармацевтически активного соединения в форме замещенного бензимидазола, выбранного из: тиабендазола, фуберидазола, оксибендазола, парбендазола, камбендазола, мебендазола, фенбендазола, флубендазола, альбендазола, оксфендазола, нокодазола, астемизола и пимобендана, или их фармацевтически приемлемых солей; или в форме замещенного оксикама, выбранного из: ампироксикама, дроксикама, лорноксикама, пироксикама, теноксикама и мелоксикама, или их фармацевтически приемлемых солей; или в форме замещенного имидазолинона, выбранного из: 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она (имепитоина) или его фармацевтически приемлемых солей; или в форме замещенного глюкопиранозил-замещенного производного бензола, выбранного из: 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензола или его фармацевтически приемлемой формы и/или соли, где фармацевтически приемлемая форма представляет собой кристаллический комплекс между 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензолом и одной или более аминокислот;

значение pH композиции составляет от 2,5 до 5.

Настоящее изобретение также является направленным на применение жидкой фармацевтической композиции, содержащей пимобендан или его фармацевтически приемлемые соли в качестве фармацевтически активного соединения, для приготовления лекарственного средства для лечения субъекта, который нуждается в таком лечении, предпочтительно животного, в частности, домашнего животного, даже более предпочтительно коня, собаки или кошки, морской свинки, хомяка, крупного рогатого скота, коз, овец, в частности, кошки или собаки, одного из показаний, выбранных из: заболевания сердца, в частности, гипертрофической кардиомиопатии, в частности, сердечной недостаточности (HF), застойной сердечной недостаточности (CHF), острой застойной сердечной недостаточности, декомпенсированного эндокардиоза (DCE), дилатационной кардиомиопатии (DCM), бессимптомной (скрытой) CHF, бессимптомной DCM, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), ограниченной кардиомиопатии (RCM) и сердечной недостаточности в связи с HCM, RCM, DCM и/или UCM.

Также раскрывается способ получения фармацевтической композиции, включающий этапы

прибавления по крайней мере одного фармацевтически активного соединения, одной или более эте-

рифицированных производных циклодекстрина, одного или более растворимых в воде консервантов, одного или более антиоксидантов и по крайней мере одного растворимого в воде полимера к воде и их смешивание при перемешивании,

доведение значения pH при использовании агента для доведения pH,

где один или более растворимых в воде консервантов прибавляют после прибавления по крайней мере одного фармацевтически активного соединения.

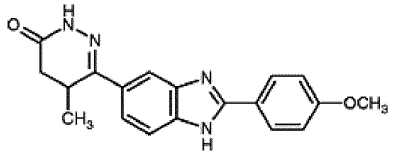
Предмет настоящего изобретения также представляет собой набор частей, который включает:

a) жидкую водную фармацевтическую композицию с консервантами в соответствии с настоящим изобретением, содержащую пимобендан или его фармацевтически приемлемые соли в качестве фармацевтически активного соединения; и

b) вкладыш для упаковки, который включает информацию о том, что фармацевтическая композиция используется для предотвращения и/или лечения сердечного заболевания, предпочтительно сердечной недостаточности и/или гипертрофической кардиомиопатии у субъекта, который нуждается в таком предотвращении или лечении.

Полностью неожиданным является то, что фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может преодолевать недостатки, описанные в уровне техники. Жидкие водные фармацевтические композиции для перорального введения, включающие умеренно растворимые или нерастворимые в воде фармацевтически активные соединения такие, как пимобендан, известные из уровня техники, обычно не являются приемлемыми по причине низкой концентрации фармацевтически активного соединения, которая обычно достигается.

Известное фармацевтически активное соединение представляет собой пимобендан (4,5-дигидро-6-[2-(4-метоксифенил)-1H-бензимидазол-5-ил]-5-метил-3(2H)-пиридазинон), раскрытый в EP 0008391, который является введенным в данную заявку в качестве ссылки в своей целостности, и который имеет формулу:



Пимобендан представляет собой хорошо известное соединение для лечения застойной сердечной недостаточности (CHF), имеющей происхождение от дилатационной кардиомиопатии (DCM) или декомпенсированного эндакардиоза (DCE), у животных, в частности, у собак (WO 2005/092343). Кроме того, пимобендан также используется для лечения гипертрофической кардиомиопатии у котов (WO 2010/060874). Пимобендан также является одобренным в качестве лекарственного продукта для лечения кардиоваскулярного заболевания у человека.

Как уже было описано в EP 0439030 и WO 2005/08467, пимобендан представляет собой нерастворимое в воде лекарственное вещество: 1 г лекарственного вещества растворяется в более чем 10000 мл. При pH 7 растворимость пимобендана составляет только приблизительно 0,1 мг на 100 мл.

Растворимость пимобендана в водных растворах зависит от pH. Растворимость пимобендана является значительно выше при значении pH от 1 до 2,5, чем при более высоких значениях pH (pH≥3,0). Тем не менее, местная переносимость и вкус, а также химическая стабильность такой композиции, не являются приемлемыми. Это связано с тем, что целевая доза потребовала бы концентрации лекарственного средства в растворе, которая может быть достигнута только при использовании pH приблизительно pH2,5 и ниже. Однако концентрация должна быть значительно выше, что приводит к низкому объему, который животное должно проглотить, чем это является возможным при pH≥3,0 в простых водных растворах. Соответственно, препарат пимобендана, включающий до 1,5 мг/мл пимобендана, потребует повышения растворимости при pH7 примерно в 1000 до 1500 раз, что не было достигнуто в композициях для перорального введения, известных из уровня техники, вплоть до сегодняшнего дня.

В противовес этому, жидкие водные фармацевтические композиции с консервантом в соответствии с настоящим изобретением, включающие, по крайней мере, одно фармацевтически активное соединение, которое является слабо растворимым в воде, очень слабо растворимым в воде или нерастворимым в воде, с помощью одной или более этерифицированных производных циклодекстрина обеспечивают приемлемую растворимость фармацевтически активного соединения, такого как пимобендан, в водном растворе. Посредством этого достигается присутствие приемлемой концентрации фармацевтически активного соединения, что позволяет использовать его в форме для перорального применения.

Кроме того, один или более растворимых в воде консервантов обеспечивают приемлемую эффективность сохранности от микроорганизмов в течение необходимого срока годности фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Кроме того, совершенно неожиданно было обнаружено, что указанные выше растворимые в воде консерванты сохраняют свою эффективность в присутствии этерифицированной(ых) производной(ых) циклодекстрина, то есть, включенные растворимые в воде консерванты действительно имеют сущест-

венную консервирующую эффективность в присутствии компонентов циклодекстрина.

Поскольку жидкие водные фармацевтические композиции с консервантом в соответствии с настоящим изобретением могут быть рецептированы для перорального введения, то можно избежать нежелательных побочных эффектов парентерального введения таких, как воспаление в подкожном слое после инъекции.

Кроме того, композиция не должна вводиться ветеринаром, как в случае парентерального введения.

Кроме того, вкусовая привлекательность при введении пациентам-животным оказывается явно лучшей из-за высокой концентрации этерифицированных производных циклодекстрина с хорошей вкусовой привлекательностью, присутствующих в фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Кроме того, добавление некоторых наполнителей таких, как растворимые в воде полимеры и/или антиоксиданты, были определено как такое, которое является предпочтительным для дальнейшего повышения концентрации фармацевтически активного соединения, которое используется, и/или для дальнейшей стабилизации жидкой фармацевтической композиции, при отсутствии препятствующего воздействия на консервирующую эффективность растворимого в воде консерванта.

Подробное описание изобретения

Перед подробным описанием вариантов реализации в соответствии с настоящим изобретение следует отметить, что, как используется в данной заявке и в приложенной формуле изобретения, формы единственного числа включают множественное число, если контекст явно не указывает на другое.

Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данной заявке, имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистом с обычной квалификацией в области техники, к которой относится данное изобретение. Все приведенные диапазоны и значения могут варьировать в пределах от 1 до 5%, если не указано иное или иное известно специалистам в данной области техники, таким образом, термин "приблизительно", как правило, пропускается в описании и формуле изобретения. Несмотря на то, что любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в данной заявке, могут быть использованы в практике или при тестировании настоящего изобретения, предпочтительные способы, устройства и материалы будут описаны. Все публикации, упомянутые в данной заявке, включены в нее в качестве ссылки с целью описания и раскрытия веществ, наполнителей, носителей и методик, как сообщается в публикациях, которые могут быть использованы в связи с настоящим изобретением. Ничто в данной заявке не должно быть истолковано как допущение того, что изобретение не предоставляет права быть раскрытым на основании предшествующего изобретения.

Настоящее изобретение основывается на удивительном неожиданном наблюдении, что фармацевтическая композиция, включающая одну или более этерифицированных производных циклодекстрина и, по крайней мере, одно фармацевтически активное соединение, может подвергаться консервации, при отсутствии возникновения описанных выше недостатков, в частности, что включенные растворимые в воде консерванты обладают существенной консервирующей эффективностью в присутствии компонентов циклодекстрина.

В соответствии с настоящим изобретением обеспечиваются жидкая водная фармацевтическая композиция с консервантами. Термин "водная" следует понимать в значении того, что фармацевтическая композиция содержит воду в качестве растворителя, на основании чего необязательно могут присутствовать один или более дополнительных растворителей. В соответствии с одним предпочтительным вариантом реализации вода представляет собой единственный растворитель в такой фармацевтической композиции.

Жидкая водная фармацевтическая композиция включает, по крайней мере, одно фармацевтически активное соединение, которое является слабо растворимым в воде, очень слабо растворимым в воде или нерастворимым в воде. В соответствии с Европейской Фармакопеей растворимость соединения в воде в интервале температур от 15 до 25°С определяется так, как описано ниже:

Растворитель в мл на грамм соединения.

Очень легкорастворимый	< 1
Легкорастворимый	от 1 до 10
Растворимый	от > 10 до 30
Слаборастворимый	от > 30 до 100
Труднорастворимый	от > 100 до 1,000
Очень труднорастворимый	от > 1000 до 10000
Нерастворимый в воде	> 10000.

Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением по крайней мере одно фармацевтически

активное соединение является слаборастворимым в воде, очень слаборастворимым в воде или нерастворимым в воде. Предпочтительно по крайней мере одно фармацевтически активное соединение является слаборастворимым в воде, если необходимо использовать более чем 100 мл воды на грамм соединения; оно является очень труднорастворимым в воде, если необходимо использовать более чем 1000 мл воды на грамм соединения; и оно является нерастворимым в воде, если необходимо использовать более чем 10000 мл воды на грамм соединения для растворения этого соединения.

По крайней мере одно фармацевтически активное соединение предпочтительно представляет собой производную бензимидазола. Производная бензимидазола предпочтительно представляет собой замещенный бензимидазол. Термин "замещенный бензимидазол", как используется в данной заявке, означает, но без ограничения таковыми, тиабендазол, фуберидазол, оксибендазол, парбендазол, камбендазол, мебендазол, фенбендазол, флубендазол, альбендазол, оксфендазол, нокодазол, астемизол и пимобендан, их фармацевтически приемлемые соли, производные, метаболиты и пролекарственные формы. Наиболее предпочтительно, когда термин производная бензимидазола, как используется в данной заявке, означает пимобендан или любую из его фармацевтически приемлемых солей.

В другом варианте осуществления, по крайней мере, одно фармацевтически активное соединение предпочтительно представляет собой производную оксикама. Производная оксикама предпочтительно представляет собой замещенный оксикам. Термин "замещенный оксикам", как используется в данной заявке, означает, но без ограничения таковыми, как ампироксикам, дроксикам, лорноксикам, пироксикам, теноксикам и мелоксикам, их фармацевтически приемлемые соли, производные, метаболиты и пролекарственные формы. Наиболее предпочтительно термин производная оксикама, как используется в данной заявке, означает мелоксикам или любую из его фармацевтически приемлемых солей.

В другом варианте осуществления, по крайней мере, одно фармацевтически активное соединение предпочтительно представляет собой производную имидазолинона. Производная имидазолинона предпочтительно представляет собой замещенный имидазолинон. Термин "замещенный имидазолинон", как используется в данной заявке, означает, но без ограничения таковыми, как 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-он (имепитоин), его фармацевтически приемлемые соли, производные, метаболиты и пролекарственные формы. Наиболее предпочтительно термин производная имидазолинона, как используется в данной заявке, означает 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-он (имепитоин) или любую из его фармацевтически приемлемых солей.

В другом варианте осуществления, по крайней мере, одно фармацевтически активное соединение предпочтительно представляет собой глюкопиранозил-замещенную производную бензола. Глюкопиранозил-замещенная производная бензола предпочтительно представляет собой замещенную глюкопиранозил-замещенную производную бензола. Термин "замещенная глюкопиранозил-замещенная производная бензола", как используется в данной заявке, означает, но без ограничения таковыми, как 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол, его фармацевтически приемлемые соли, производные, метаболиты и пролекарственные формы. Наиболее предпочтительно, термин глюкопиранозил-замещенная производная бензола, как используется в данной заявке, означает 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол или его любую фармацевтически приемлемую форму и/или его соль, где фармацевтически приемлемая форма предпочтительно представляет собой кристаллический комплекс между 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензолом и одной или более аминокислот, где предпочтительно одна или более аминокислот представляет собой пролин, более предпочтительно L-пролин.

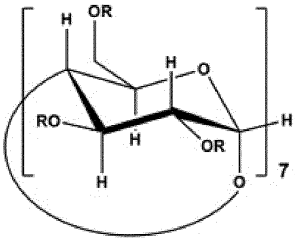
Жидкая водная фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит по крайней мере одно фармацевтически активное соединение, как раскрыто в данной заявке, в частности, в форме замещенного бензимидазола, в частности, пимобендана, предпочтительно в интервале от 0,01 г/100 мл до 1 г/100 мл, более предпочтительно от 0,05 г/100 мл до 0,5 г/100 мл, наиболее предпочтительно от 0,1 г/100 мл до 0,25 г/100 мл.

Благодаря низкой растворимости в воде фармацевтически активного соединения, как раскрыто в данной заявке, предпочтительно замещенного бензимидазола, такого как пимобендан, при значениях pH, которые являются приемлемыми для пероральной фармацевтической композиции, является необходимым прибавление одного или более солюбилизирующих наполнителей к композиции.

В настоящем изобретении такие солюбилизирующие наполнители представляют собой один или более этерифицированных производных циклодекстрина.

Жидкая водная фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит одну или более этерифицированных производных циклодекстрина, предпочтительно в интервале от 5 г/100 мл до 40 г/100 мл, более предпочтительно от 10 г/100 мл до 35 г/100 мл, наиболее предпочтительно от 20 г/100 мл до 35 г/100 мл на одну этерифицированную производную циклодекстрина.

Термин "этерифицированная производная циклодекстрина", как используется в данной заявке, включает, но без ограничения таковыми, как эфиры β-циклодекстрина. Предпочтительно одна или более этерифицированных производных циклодекстрина, как используется в данной заявке, означает этерифицированные B-циклодекстрины, более предпочтительно такие, которые имеют формулу I:



(**I**),

где остатки R независимо друг от друга представляют собой гидроксиалкильные группы, а часть остатков R может необязательно и независимо друг от друга представлять собой алкильные группы. Предпочтительно используется частично этерифицированный β-циклодекстрин формулы I, в котором остатки R независимо друг от друга представляют собой группы гидроксиэтила, гидроксипропила или дигидроксипропила. Необязательно, часть остатков R может, например, представлять собой группы метила или этила.

Применение частично метилированных β-циклодекстринов с 7 - 14 группами метила в молекуле β-циклодекстрина, поскольку они являются известными из DE 31 18 218, не подпадает под объем настоящего изобретения.

Частичные эфиры β-циклодекстрина, включающие только алкильные группы такие, как метил, этил и тому подобное, могут быть частично приемлемыми в соответствии с изобретением, если они имеют низкую степень замещения, предпочтительно так, как определено выше, от 0,05 до 0,2.

Даже более предпочтительно, когда одна или более этерифицированных производных циклодекстрина, как используется в данной заявке, представляют собой гидроксиэтил-β-циклодекстрин, гидроксипропил-β-циклодекстрин, дигидроксипропил-β-циклодекстрин, сульфобутилэфир-β-циклодекстрин.

Наиболее предпочтительно, когда одна или более этерифицированных производных циклодекстрина, как используется в данной заявке, представляют собой гидроксипропил-β-циклодекстрин (HPPCD), который называется гидроксипропилбетадекс в Европейской Фармакопее. Гидроксипропил-β-циклодекстрин (HPPCD) фармацевтической марки продается, например, под торговым наименованием Cavasol® W7 HP Pharma и может быть заказан у Wacker, Германия.

β-циклодекстрин представляет собой соединение с кольцевой структурой, которое состоит из 7 единиц ангидроглюкозы; он также называется цикгептаамилоза. Каждое из 7 колец глюкозы содержит в 2-, 3- и 6-положении три гидроксигруппы, которые могут быть этерифицированы. В частично этерифицированной(ых) одной или более β-производной(ых) циклодекстрина, которая(ые) используется(ются) в соответствии с данным изобретением, только часть этих гидроксигрупп является этерифицированной с помощью групп гидроксиалкила и, необязательно, дополнительно с помощью групп алкила. При этерификации с помощью групп гидроксиалкила, которая может осуществляться с помощью реакции с соответствующими алкиленоксидами, степень замещения указывается как молярное замещение (MS), а именно в молях алкиленоксида на единицу ангидроглюкозы (для сравнения патент США № 3,459,731, колонка 4). В гидроксиалкиловых эфирах β-циклодекстрина, используемых в соответствии с изобретением, молярное замещение предпочтительно представляет собой таковое в интервале от 0,05 до 10, более предпочтительно от 0,2 до 2. Особенно предпочтительным является молярное замещение от приблизительно 0,40 до приблизительно 1,50. Этерификация с помощью алкильных групп может быть указана непосредственно как степень замещения (DS) на единицу глюкозы, которая указывается больше 3 для полного замещения. В изобретении используются частично этерифицированные В-циклодекстрины, которые предпочтительно включают кроме гидроксиалкильных групп также алкильные группы, в частности, группы метила или этила, вплоть до степени замещения от 0,05 до 2,0, более предпочтительно от 0,2 до 1,5. Наиболее предпочтительно степень замещения с помощью алкильных группы составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,2.

В качестве солюбилизирующего наполнителя гидроксипропил-β-циклодекстрин (HPBCD) продемонстрировал очень предпочтительные эффекты и приводил к наибольшему повышению растворимости используемого фармацевтически активного соединения, такого как пимобендан или его фармацевтически приемлемая соль.

Для предотвращения роста микроорганизмов в растворе в течение периода применения один или более растворимых в воде консервантов прибавляют к жидкой водной фармацевтической композиции. Таким образом, жидкая водная фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением включает один или более растворимых в воде консервантов. Один или более растворимых в воде консервантов являются предпочтительно выбранными из группы, которая состоит из сорбиновой кислоты или ее солей, предпочтительно сорбата натрия, сорбата калия, сорбата кальция; бензойной кислоты или ее солей, предпочтительно бензоата натрия; хлорида бензалкония; хлорида бензетония; хлорида цетилпиридиния; метабисульфита натрия; ацетата натрия; парабенов и их солей, предпочтительно метилпарабена, этилпарабена, пропилпарабена, бутилпарабена, бутилпарабена натрия; или их комбинаций. В более

предпочтительном воплощении один или более растворимых в воде консервантов являются выбранными из группы, которая состоит из сорбиновой кислоты или ее солей, предпочтительно сорбата натрия, сорбата калия, сорбата кальция; бензойной кислоты или ее солей, предпочтительно бензоата натрия; хлорида бензалкония; хлорида бензетония; хлорида цетилпиридиния; метабисульфита натрия; ацетата натрия; или их комбинаций. Особенно предпочтительным является сорбиновая кислота или ее соли.

Жидкая водная фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит один или более растворимых в воде консервантов в количестве, которое предпочтительно находится в интервале от 0,05 г/100 мл до 3,0 г/100 мл, более предпочтительно от 0,10 г/100 мл до 1,0 г/100 мл, наиболее предпочтительно от 0,20 г/100 мл до 0,40 г/100 мл.

Раскрытые выше растворимые в воде консерванты не вытесняют фармацевтически активного соединения из комплекса циклодекстрина. Кроме того и абсолютно неожиданно, указанные выше растворимые в воде консерванты сохраняют свою эффективность в присутствии этерифицированной производной циклодекстрина.

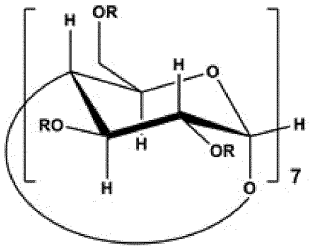
Таким образом, растворимые в воде консерванты, как представлено выше, позволяют обеспечивать содержащую консерванты фармацевтическую композицию, включающую циклодекстрин, которая является особенно приемлемой для перорального и/или парентерального применения в ветеринарной медицине, предпочтительно перорального применения.

Содержащая консерванты жидкая водная фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать один или более наполнителей. Один или более наполнителей могут быть выбраны из группы, которая состоит из антиоксиданта, растворимого в воде полимера, буфера, агента для доведения pH, красителей или маскирующих вкус ингредиентов, включая вкусовые агенты.

Жидкая водная фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит, по крайней мере, один растворимый в воде антиоксидант и/или, по крайней мере, один растворимый в воде полимер. Более предпочтительно, по крайней мере, один растворимый в воде антиоксидант и, по крайней мере, один растворимый в воде полимер прибавляют в качестве наполнителей.

Таким образом, в соответствии с предпочтительным воплощением настоящее изобретение является направленным на содержащую консерванты жидкую водную фармацевтическую композицию, включающую:

от 5 г/100 мл до 40 г/100 мл одного или более этерифицированных производных циклодекстрина, где один или более этерифицированных производных циклодекстрина являются выбранными из группы, которая состоит из: эфиров β-циклодекстрина, которые имеют формулу I:



(**I**),

где остатки R независимо друг от друга представляют собой группы гидроксиэтила, гидроксипропила, дигидроксипропила, метила или этила;

от 0,05 г/100 мл до 3,0 г/100 мл одного или более растворимых в воде консервантов, выбранных их группы, которая состоит из сорбиновой кислоты или ее солей; бензойной кислоты или ее солей; хлорида бензалкония; или их комбинаций;

предпочтительно выбранных из группы, которая состоит из сорбата натрия, сорбата калия, сорбата кальция; бензоата натрия; хлорида бензалкония; или их комбинаций,

от 0,2 г/100 мл до 2,0 г/100 мл по крайней мере одного растворимого в воде антиоксиданта;

от 0,01 г/100 мл до 0,75 г/100 мл по крайней мере одного растворимого в воде полимера; и

от 0,01 г/100 мл до 1 г/100 мл по крайней мере одного фармацевтически активного соединения в форме замещенного бензимидазола, выбранного из: тиабендазола, фуберидазола, оксибендазола, парбендазола, камбендазола, мебендазола, фенбендазола, флубендазола, альбендазола, оксфендазола, нокодазола, астемизола и пимобендана, или их фармацевтически приемлемых солей; или в форме замещенного оксикама, выбранного из: ампироксикама, дроксикама, лорноксикама, пироксикама, теноксикама и мелоксикама, или их фармацевтически приемлемых солей; или в форме замещенного имидазолинона, выбранного из: 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она (имепитоина) или его фармацевтически приемлемых солей; или в форме замещенного глюкопиранозил-замещенного производного бензола, выбранного из 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола или его фармацевтически приемлемой формы и/или соли, где фармацевтически приемлемая форма представляет собой кристаллический комплекс между 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензолом и одной или более аминокислот;

значение pH композиции составляет от 2,5 до 5.

В соответствии с изобретением является предпочтительным, когда жидкая водная фармацевтическая композиция включает по крайней мере один растворимый в воде антиоксидант, поскольку комбинация растворимого в воде консерванта и антиоксиданта является особенно предпочтительной для того, чтобы стабилизировать растворимый в воде консервант. Является известным только малое количество антиоксидантов, которые являются растворимыми в воде и представляют собой предмет обсуждения, такие представляют собой ловушки свободных радикалов, восстанавливающие агенты и/или хелатирующие агенты. Растворимые в воде антиоксиданты, которые могут быть использованы, включают аскорбиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемые соли, в частности, аскорбат натрия; лимонную кислоту (безводную и/или моногидрат) или ее фармацевтически приемлемые соли, в частности, цитрат натрия; эриторбиновую кислоту; фумаровую кислоту; яблочную кислоту; монотиоглицерин; фосфорную кислоту; метабисульфит натрия; метабисульфит калия; пропионовую кислоту; бисульфит натрия; сульфит натрия; ресвератрол, бутилгидроксианизол, производные галлата, в частности, пропилгаллат, или их комбинации, предпочтительно аскорбиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемые соли, лимонную кислоту (безводную и/или моногидрат) или ее фармацевтически приемлемые соли, метабисульфит натрия или метабисульфит калия. Особенно предпочтительной является аскорбиновая кислота или ее фармацевтически приемлемые соли.

Система консервантов, включающая один или более растворимых в воде консервантов, предпочтительно в форме кислоты или ее соли, и по крайней мере один растворимый в воде антиоксидант, была продемонстрирована как такая, которая является эффективной для сохранения описанных выше жидких водных фармацевтических композиций при отсутствии негативного влияния на концентрацию фармацевтически активного соединения в фармацевтических композициях. В соответствии с этим, в предпочтительном воплощении жидкая водная фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением включает один или более растворимых в воде консервантов и, по крайней мере, один растворимый в воде антиоксидант.

Было обнаружено, что, в частности, сорбиновая кислота или ее соль демонстрирует предпочтительные характеристики и соответствующим образом сохраняет жидкую водную фармацевтическую композицию, даже при более высокой концентрации, чем в растворах, которые не содержат циклодекстрина. С точки зрения сохранения от микробов интервал pH от 2,5 до 4,5, в частности, 3,5, является преимущественным (1), когда находится в кислотном диапазоне (улучшенная антимикробная активность даже при отсутствии консервантов) и (2) когда находится значительно ниже значения константы кислотной диссоциации (pK_a) 4,75 для сорбиновой кислоты. Только при значениях pH ниже pK_a значительная часть сорбиновой кислоты присутствует в протонированном (незаряженном) состоянии, которое является необходимым для диффузии через клеточные мембраны бактерий и грибов.

Кроме того, присутствие, по крайней мере, одного растворимого в воде антиоксиданта оказывает позитивное влияние на фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением.

Растворимый в воде антиоксидант, предпочтительно аскорбиновая кислота или ее соли, была обнаружена как такая, которая стабилизирует один или более растворимых в воде консервантов, например, сорбиновую кислоту или ее соли, в композиции. Кроме того, растворимость одного или более растворимых в воде консервантов может быть повышена, если присутствует, по крайней мере, один антиоксидант. Анализы показали повышение растворимости сорбиновой кислоты приблизительно на 0,25% (вес./об.) с помощью прибавления аскорбиновой кислоты.

Кроме того, некоторые растворимые в воде консерванты, такие как сорбиновая кислота и сорбат калия, являются чувствительными к окислению так, что следует предпочтительно прибавлять, по крайней мере, один антиоксидант.

Незначительные количества антиоксиданта могут создавать преимущества для фармацевтической композиция в соответствии с настоящим изобретением.

Жидкая водная фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением включает, по крайней мере, один растворимый в воде антиоксидант в количестве, которое предпочтительно находится в интервале от 0,2 г/100 мл до 2,0 г/100 мл, в частности, от 0,3 г/100 мл до 1,0 г/100 мл.

Жидкая водная фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением имеет соотношение растворимого в воде консерванта и антиоксиданта, которое предпочтительно находится в интервале от 0,1 до 10, в частности, от 0,1 до 1,5, наиболее предпочтительно от 0,2 до 0,8.

В соответствии с изобретением было обнаружено, что концентрация фармацевтически активного соединения, которое растворяется с помощью одной или более этерифицированных производных циклодекстрина, может быть дополнительно увеличено путем прибавления, по крайней мере, одного растворимого в воде полимера.

Было обнаружено, что растворимый в воде полимер не оказывает влияния на эффективность консерванта. Кроме того, описанное образование самоагрегированных комплексов и/или образование агрегатов может быть дополнительно снижено или полностью предотвращено с помощью наполнителей, которые солюбилизируют и стабилизируют такие агрегаты, например, с помощью растворимых в воде полимеров таких, как производные целлюлозы.

В дополнение к этому, включение таких растворимых в воде полимеров в композицию может использоваться для оптимизации вязкости перорального раствора для облегчения дозирования, например, из пластикового шприца.

В соответствии с изобретением, по крайней мере, один растворимый в воде полимер имеет предпочтительно молекулярную массу от 5000 до 500000 г/моль, более предпочтительно от 10000 до 300000 г/моль, даже более предпочтительно от 15,000 до 200000 г/моль, даже более предпочтительно от 20000 до 200000 г/моль. Примеры указанных растворимых в воде полимеров представляют собой гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу, HPMC), гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, поливинилацетат, а также их комбинации или сополимеры, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу).

Жидкая водная фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением необязательно содержит, по крайней мере, один растворимый в воде полимер предпочтительно в количестве, которое находится в интервале от 0,01 г/100 мл до 0,75 г/100 мл, более предпочтительно от 0,02 г/100 мл до 0,50 г/100 мл, наиболее предпочтительно от 0,05 г/100 мл до 0,30 г/100 мл.

В соответствии с изобретением значение pH фармацевтической композиции для перорального применения предпочтительно составляет от 2,5 до 5, наиболее предпочтительно от 3 до 5. Особенно предпочтительным является значение pH от 3,3 до 6, в частности, от 3,4 до 5, в частности, от 3,4 до 4. Путем применения самого низкого предпочтительного, но все еще приемлемого значения pH является возможным дополнительно повысить растворимость фармацевтически активного соединения, как раскрыто в данной заявке, такого как пимобендан, по сравнению с таковым при более высоких значениях pH. Кроме лучшей растворимости фармацевтически активного соединения по сравнению с таковой для более высоких значений pH, интервал более низкого значения pH имеет дополнительное преимущество в отношении улучшенной эффективности консерванта. Улучшенная эффективность консерванта приводит к более низкой концентрации данного консерванта, которая является необходимой для достижения адекватного эффекта консерванта.

Таким образом, настоящее изобретение предпочтительно относится к жидкой водной фармацевтической композиции, как описывается выше, включающей:

a) по крайней мере, одно фармацевтически активное соединение в форме замещенного бензимидазола или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно тиабендазола, фуберидазола, оксибендазола, парбендазола, камбендазола, мебендазола, фенбендазола, флубендазола, альбендазола, оксфендазола, нокодазола, астемизола или пимобендана или их фармацевтически приемлемых солей, более предпочтительно пимобендана или его фармацевтически приемлемой соли;

b) одну или более этерифицированных производных циклодекстрина в форме этерифицированного β-циклодекстрина, предпочтительно гидроксиэтил-β-циклодекстрина, гидроксипропил-β-циклодекстрина, дигидроксипропил-β-циклодекстрина, более предпочтительно гидроксипропил-β-циклодекстрина (HPβCD);

c) один или более растворимых в воде консервантов, предпочтительно выбранных из группы, которая состоит из сорбиновой кислоты или ее солей, бензойной кислоты или ее солей, хлорида бензалкония, или их комбинаций, более предпочтительно выбранных из группы, которая состоит из сорбиновой кислоты или ее солей, предпочтительно сорбата натрия, сорбата калия, сорбата кальция; бензойной кислоты или ее солей, предпочтительно бензоата натрия; хлорида бензалкония; или их комбинаций, наиболее предпочтительно сорбиновой кислоты или ее солей;

d) по крайней мере один растворимый в воде антиоксидант, предпочтительно аскорбиновую кислоту или ее соль; лимонную кислоту (безводную и/или моногидрат) или ее соль; метабисульфит натрия, метабисульфит калия или ресвератрол; и

e) по крайней мере один растворимый в воде полимер с молекулярной массой от 5000 до 500000 г/моль, предпочтительно от 10000 до 300000 г/моль, даже более предпочтительно от 15000 до 200000 г/моль, даже более предпочтительно от 20000 до 200000 г/моль, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или метилцеллюлозу, более предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу).

Таким образом, настоящее изобретение предпочтительно относится к жидкой водной фармацевтической композиции, как описывается выше, включающей:

a) по крайней мере одно фармацевтически активное соединение в форме замещенного оксикама или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно ампироксикама, дроксикама, лорноксикама, пироксикама, теноксикама и мелоксикама, или их фармацевтические приемлемых солей, более предпочтительно мелоксикама или его фармацевтически приемлемой соли;

b) одну или более этерифицированных производных циклодекстрина в форме этерифицированного β-циклодекстрина, предпочтительно гидроксиэтил-β-циклодекстрина, гидроксипропил-β-циклодекстрина, дигидроксипропил-β-циклодекстрина, более предпочтительно гидроксипропил-β-циклодекстрина (HPβCD);

c) один или более растворимых в воде консервантов, предпочтительно выбранных из группы, которая состоит из сорбиновой кислоты или ее солей, бензойной кислоты или ее солей, хлорида бензалкония, или их комбинаций, более предпочтительно выбранных из группы, которая состоит из сорбиновой кислоты или ее солей, предпочтительно сорбата натрия, сорбата калия, сорбата кальция; бензойной кислоты или ее солей, предпочтительно бензоата натрия; хлорида бензалкония; или их комбинаций, наиболее предпочтительно сорбиновой кислоты или ее солей;

d) по крайней мере один растворимый в воде антиоксидант, предпочтительно аскорбиновую кислоту или ее соль; лимонную кислоту (безводную и/или моногидрат) или ее соль; метабисульфит натрия, метабисульфит калия или ресвератрол; и

e) по крайней мере один растворимый в воде полимер с молекулярной массой от 5000 до 500000 г/моль, предпочтительно от 10000 до 300000 г/моль, даже более предпочтительно от 15000 до 200000 г/моль, даже более предпочтительно от 20000 до 200000 г/моль, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или метилцеллюлозу, более предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу).

Таким образом, настоящее изобретение предпочтительно относится к жидкой водной фармацевтической композиции, как описывается выше, включающей:

a) по крайней мере одно фармацевтически активное соединение в форме замещенного имидазолинона или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она (имепитоина) или его фармацевтически приемлемой соли;

b) одну или более этерифицированных производных циклодекстрина в форме этерифицированного β-циклодекстрина, предпочтительно гидроксиэтил-β-циклодекстрина, гидроксипропил-β-циклодекстрина, дигидроксипропил-β-циклодекстрина, более предпочтительно гидроксипропил-β-циклодекстрина (HPβCD);

c) один или более растворимых в воде консервантов, предпочтительно выбранных из группы, которая состоит из сорбиновой кислоты или ее солей, бензойной кислоты или ее солей, хлорида бензалкония, или их комбинаций, более предпочтительно выбранных из группы, которая состоит из сорбиновой кислоты или ее солей, предпочтительно сорбата натрия, сорбата калия, сорбата кальция; бензойной кислоты или ее солей, предпочтительно бензоата натрия; хлорида бензалкония; или их комбинаций, наиболее предпочтительно сорбиновой кислоты или ее солей;

d) по крайней мере один растворимый в воде антиоксидант, предпочтительно аскорбиновую кислоту или ее соль; лимонную кислоту (безводную и/или моногидрат) или ее соль; метабисульфит натрия, метабисульфит калия или ресвератрол; и

e) по крайней мере один растворимый в воде полимер с молекулярной массой от 5000 до 500000 г/моль, предпочтительно от 10000 до 300000 г/моль, даже более предпочтительно от 15000 до 200000 г/моль, даже более предпочтительно от 20000 до 200000 г/моль, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или метилцеллюлозу, более предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу).

Таким образом, настоящее изобретение предпочтительно относится к жидкой водной фармацевтической композиции, как описывается выше, включающей:

a) по крайней мере одно фармацевтически активное соединение в форме замещенной глюкопиранозил-замещенной производной бензола или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола или его фармацевтические приемлемых солей, более предпочтительно 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола или его любой фармацевтически приемлемой формы и/или соли, где фармацевтически приемлемая форма предпочтительно представляет собой кристаллический комплекс между 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензолом и одной или более аминокислотами, где предпочтительно одна или более аминокислот представляет собой пролин, более предпочтительно L-пролин;

b) одну или более этерифицированных производных циклодекстрина в форме этерифицированного β-циклодекстрина, предпочтительно гидроксиэтил-β-циклодекстрина, гидроксипропил-β-циклодекстрина, дигидроксипропил-β-циклодекстрина, более предпочтительно гидроксипропил-β-циклодекстрина (HPβCD);

c) один или более растворимых в воде консервантов, предпочтительно выбранных из группы, которая состоит из сорбиновой кислоты или ее солей, бензойной кислоты или ее солей, хлорида бензалкония, или их комбинаций, более предпочтительно выбранных из группы, которая состоит из сорбиновой кислоты или ее солей, предпочтительно сорбата натрия, сорбата калия, сорбата кальция; бензойной кислоты или ее солей, предпочтительно бензоата натрия; хлорида бензалкония; или их комбинаций, наиболее предпочтительно сорбиновой кислоты или ее солей;

d) по крайней мере один растворимый в воде антиоксидант, предпочтительно аскорбиновую кислоту или ее соль; лимонную кислоту (безводную и/или моногидрат) или ее соль; метабисульфит натрия, метабисульфит калия или ресвератрол; и

e) по крайней мере один растворимый в воде полимер с молекулярной массой от 5000 до 500000

г/моль, предпочтительно от 10000 до 300000 г/моль, даже более предпочтительно от 15000 до 200000 г/моль, даже более предпочтительно от 20000 до 200000 г/моль, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или метилцеллюлозу, более предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу).

Жидкая водная фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно включает:

a) от 0,01 г/100 мл до 1 г/100 мл замещенного бензимидазола или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно пимобендана или его фармацевтически приемлемой соли, или замещенного оксикама или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно мелоксикама или его фармацевтически приемлемой соли, или замещенного имидазолинона или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она (имепитоина) или его фармацевтически приемлемой соли, или замещенной глюкопиранозил-замещенной производной бензола или его фармацевтически приемлемой формы и/или соли, предпочтительно 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензола или любой его фармацевтически приемлемой формы и/или соли, где фармацевтически приемлемая форма предпочтительно представляет собой кристаллический комплекс между 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензолом и одной или более аминокислот, где предпочтительно одна или более аминокислот представляет собой пролин, более предпочтительно L-пролин;

b) от 5 г/100 мл до 40 г/100 мл одной или более этерифицированных производных циклодекстрина, предпочтительно гидроксипропил-β-циклодекстрина;

c) от 0,05 г/100 мл до 3,0 г/100 мл по крайней мере одного растворимого в воде консерванта, предпочтительно сорбиновой кислоты или ее соли;

d) от 0,2 г/100 мл до 2,0 г/100 мл по крайней мере одного растворимого в воде антиоксиданта, предпочтительно аскорбиновой кислоты или ее соли, и

e) от 0,01 г/100 мл до 0,75 г/100 мл по крайней мере одного растворимого в воде полимера, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы).

В соответствии с другим аспектом жидкая водная фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно включает:

a) от 0,1 г/100 мл до 0,25 г/100 мл пимобендана или его фармацевтически приемлемой соли или мелоксикама или его фармацевтически приемлемой соли, или 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она (имепитоина) или его фармацевтически приемлемой соли, или 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола или его любой фармацевтически приемлемой формы и/или соли, где фармацевтически приемлемая форма предпочтительно представляет собой кристаллический комплекс между 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензолом и одной или более аминокислот, где предпочтительно одна или более аминокислот представляет собой пролин, более предпочтительно L-пролин;

b) от 20 г/100 мл до 35 г/100 мл гидроксипропил-β-циклодекстрина;

c) от 0,05 г/100 мл до 0,30 г/100 мл гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы);

d) от 0,20 г/100 мл до 0,40 г/100 мл растворимого в воде консерванта, предпочтительно сорбиновой кислоты или ее соли;

e) от 0,3 г/100 мл до 1,0 г/100 мл антиоксиданта, предпочтительно аскорбиновой кислоты или ее соли;

где необязательно значение pH композиции составляет от 2,5 до 5, даже более предпочтительно от 3 до 5, даже более предпочтительно от 3,4 до 5 и наиболее предпочтительно от 3,4 до 4.

В отношении вкусовой привлекательности при введении животным-пациентам жидкая водная фармацевтическая композиция является хорошо приемлемой.

Жидкая водная фармацевтическая композиция обеспечивает приемлемую растворимость фармацевтически активного соединения такого, как пимобендан, в водном растворе, как раскрыто в данной заявке, в соответствии с чем минимальная концентрация присутствующего фармацевтически активного соединения позволяет осуществлять применение в форме для перорального введения. Например, минимальная концентрация пимобендана предпочтительно составляет 1,5 мг/мл = 0,15% (вес./об.). Кроме того, присутствует только ничтожно малый рост кристаллов фармацевтически активного соединения, если вообще присутствует, в течение периода хранения. Кроме того, один или более из присутствующих растворимых в воде консервантов обеспечивают приемлемую эффективность защиты от микроорганизмов. Кроме того, долгосрочная стабильность активного ингредиента, как было определено, является хорошей в соответствии с ускоренным анализом стабильности в интервале $3{,}0 \leq pH \leq 6{,}0$.

Квалифицированный специалист в данной области техники знает эффективные дозировки фармацевтически активного соединения, как раскрыто в данной заявке, такого, как производная бензимидазолов, в частности пимобендана, и без труда способен адаптировать эту дозировку, которая вводится пациенту, такому, как животное, которое в этом нуждается. Для того чтобы иметь общие инструкции в этой связи следует сказать, что общая терапевтически эффективная целевая доза, в частности, для лечения

НСМ у котов, составляет приблизительно от 0,1 мг до 0,5 мг пимобендана два раза в сутки на килограмм веса тела животного, предпочтительно приблизительно 0,3 мг пимобендана два раза в сутки на килограмм веса тела животного.

Жидкая водная фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением является предназначенной для перорального и/или парентерального введения, в частности, могут обеспечиваться пероральные растворы.

В соответствии с предпочтительным воплощением настоящего изобретения жидкая водная фармацевтическая композиция включает фармацевтически активное соединение в форме замещенного бензимидазола, предпочтительно пимобендана, или замещенного оксикама, предпочтительно мелоксикама, или замещенного имидазолинона, предпочтительно 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1Н-имидазол-2-она (имепитоина) или замещенной глюкопиранозил-замещенной производной бензола, предпочтительно 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензола или его любой фармацевтически приемлемой формы и/или соли, где фармацевтически приемлемая форма предпочтительно представляет собой кристаллический комплекс между 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензолом и одной или более аминокислот, где предпочтительно одна или более аминокислот представляет собой пролин, более предпочтительно L-пролин, в терапевтически эффективном количестве вплоть до 5 мг/мл, предпочтительно от 1,5 до 4 мг/мл, даже более предпочтительно от 1,5 до 3 мг/мл.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предотвращения заболеваний, где кардиотонические, гипотензивные, противовоспалительные и антитромботические вещества имеют терапевтический эффект, предпочтительно направленный на субъекта, который страдает сердечным заболеванием, в частности, гипертрофической кардиомиопатией, включающему этап введения такому субъекту, который нуждается в этом лечении терапевтически эффективного количества любой из жидких водных фармацевтических композиций, как описывается в данной заявке.

Предпочтительно жидкая водная фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением вводится в терапевтически эффективном количестве от приблизительно 0,075 мг до приблизительно 0,5 мг в форме замещенной производной бензимидазола, предпочтительно пимобендана, или замещенного оксикама, предпочтительно мелоксикама, или замещенного имидазолинона предпочтительно 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1Н-имидазол-2-она (имепитоина) или замещенной глюкопиранозил-замещенной производной бензола, предпочтительно 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола или его любой фармацевтически приемлемой формы и/или соли, где фармацевтически приемлемая форма предпочтительно представляет собой кристаллический комплекс между 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензолом и одной или более аминокислот, где предпочтительно одна или более аминокислот представляет собой пролин, более предпочтительно L-пролин, в терапевтически эффективном количестве, на кг веса тела животного, более предпочтительно от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 0,4 мг фармацевтически активного соединения в форме замещенной производной бензимидазола, предпочтительно пимобендана, или замещенного оксикама, предпочтительно мелоксикама, или замещенного имидазолинона предпочтительно 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1Н-имидазол-2-она (имепитоина) или замещенной глюкопиранозил-замещенной производной бензола, предпочтительно 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола или его любой фармацевтически приемлемой формы и/или соли, где фармацевтически приемлемая форма предпочтительно представляет собой кристаллический комплекс между 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензолом и одной или более аминокислот, где предпочтительно одна или более аминокислот представляет собой пролин, более предпочтительно L-пролин, на кг веса тела животного, даже более предпочтительно приблизительно 0,3 мг фармацевтически активного соединения в форме замещенной производной бензимидазола, предпочтительно пимобендана, или замещенного оксикама, предпочтительно мелоксикама, или замещенного имидазолинона предпочтительно 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1Н-имидазол-2-она (имепитоина) или замещенной глюкопиранозил-замещенной производной бензола, предпочтительно 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола или его любой фармацевтически приемлемой формы и/или соли, где фармацевтически приемлемая форма предпочтительно представляет собой кристаллический комплекс между 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензолом и одной или более аминокислот, где предпочтительно одна или более аминокислот представляет собой пролин, более предпочтительно L-пролин, два раза в сутки на килограмм веса тела животного. Предпочтительным является, когда вводят две дозы в сутки (введение два раза в сутки).

Субъект/пациент, который нуждается в таком лечении, упомянутом выше, представляет собой млекопитающее, предпочтительно домашнее животное. Термин "животное", как используется в данной заявке, включает, но без ограничения таких, как домашние животные такие, как собаки, коты, морские свинки, хомяки, лошади, крупный рогатый скот, козы, овцы или подобные им. Предпочтительно, когда

субъект, который нуждается в таком лечении, представляет собой собаку, коня или кота, наиболее предпочтительно кота или собаку.

Жидкая водная фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением является предназначенной для применения в способе лечения пациента, который нуждается в таком лечении, предпочтительно при показаниях, выбранных из следующих: сердечная недостаточность (HF), застойная сердечная недостаточность (CHF), острая застойная сердечная недостаточность, декомпенсированный эндокардиоз (DCE), дилатационная кардиомиопатия (DCM), бессимптомно протекающая (скрытая) CHF, бессимптомная DCM, гипертрофическая кардиомиопатия (HCM), ограниченная кардиомиопатия (RCM) и сердечная недостаточность в связи с HCM, RCM, DCM и/или UCM.

Более предпочтительно жидкая водная фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением является предназначенной для применения в способе лечения субъекта, который нуждается в таком лечении, предпочтительно животного, в частности, домашнего животного, даже более предпочтительно коня собаки или кота, морской свинки, хомяка, лошади, крупного рогатого скота, коз, овец, в частности, кота или собаки, при показаниях, выбранных из следующих: сердечные заболевания, в частности, гипертрофическая кардиомиопатия, в частности, сердечная недостаточность (HF), застойная сердечная недостаточность (CHF), острая застойная сердечная недостаточность, декомпенсированный эндокардиоз (DCE), дилатационная кардиомиопатия (DCM), бессимптомно протекающая (скрытая) CHF, бессимптомная DCM, гипертрофическая кардиомиопатия (HCM), ограниченная кардиомиопатия (RCM) и сердечная недостаточность в связи с HCM, RCM, DCM и/или UCM.

Настоящее изобретение также является направленным на применение жидкой водной фармацевтической композиции, как определено выше, для получения фармацевтической композиции для лечения или предотвращения заболеваний у субъекта, который нуждается в таком лечении, предпочтительно при показаниях, выбранных из приведенных выше.

В предпочтительном воплощении жидкая водная фармацевтическая композиция, как определено выше, для применения в упомянутых выше способах является предназначенной для перорального и/или парентерального введения, предпочтительно перорального введения.

Также объект настоящего изобретения представляет собой набор частей, который включает:

a) содержащую консерванты жидкую водную фармацевтическую композицию, как описывается выше; и

b) вкладыш для упаковки, который включает информацию о том, что фармацевтическая композиция используется для предотвращения и/или лечения сердечного заболевания, предпочтительно сердечной недостаточности и/или гипертрофической кардиомиопатии, у субъекта, который нуждается в таком предотвращении или лечении.

В процессе получения было неожиданно обнаружено, что является предпочтительным, когда один или более растворимых в воде консервантов прибавляют после прибавления, по крайней мере, одного фармацевтически активного соединения, как раскрыто в данной заявке. В случае, когда один или более растворимых в воде консервантов прибавляют к смеси циклодекстрина перед прибавлением, по крайней мере, одного фармацевтически активного соединения, то раствор может становиться мутным. Если один или более растворимых в воде консервантов прибавляют после прибавления по крайней мере одного фармацевтически активного соединения, то полученный раствор остается прозрачным.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение также относится к процессу получения любой из жидких водных фармацевтических композиций, как описывается в данной заявке. Способ получения фармацевтической композиции включает этапы:

прибавления по крайней мере одного фармацевтически активного соединения, одной или более этерифицированных производных циклодекстрина, одного или более растворимых в воде консервантов, необязательно, одного или более антиоксидантов и, необязательно, по крайней мере одного растворимого в воде полимера, к воде и их смешивание при перемешивании;

доведение значения pH при использовании агента для доведения pH,

где предпочтительно один или более растворимых в воде консервантов прибавляют после прибавления, по крайней мере, одного фармацевтически активного соединения.

В этой связи следует принимать во внимание, что способ получения может быть произвольным образом выбран из процессов получения жидких фармацевтических композиций, известных из уровня техники, за исключением того, что один или более растворимых в воде консервантов прибавляют после прибавления, по крайней мере, одного фармацевтически активного соединения.

Далее описывается типичный процесс, который не должен трактоваться как такой, который ограничивает настоящее изобретение.

Сначала взвешивают воду. Необязательно, прибавляют к воде по крайней мере один растворимый в воде полимер, предпочтительно по частям, при перемешивании до тех пор, пока по крайней мере один растворимый в воде полимер не растворится, обеспечивая, таким образом, получение первой жидкой смеси (1a). Альтернативно, одну или более этерифицированных производных циклодекстрина прибавляют к воде при перемешивании, получая, таким образом, первую жидкую смесь (1b). Альтернативно и необязательно, одну или более этерифицированных производных циклодекстрина прибавляют к первой

жидкой смеси (1a), содержащей по крайней мере один растворимый в воде полимер, при перемешивании до тех пор, пока одна или более этерифицированных производных циклодекстрина не растворяться, обеспечивая, таким образом, получение первой жидкой смеси (1c). Потом можно осуществлять необязательную ультразвуковую обработку такой первой жидкой смеси (1b) или (1c), предпочтительно при перемешивании. Полученную первую жидкую смесь (1b) или (1c) инкубируют при комнатной температуре, предпочтительно без перемешивания, в течение одной или более минут. После этого прибавляют, по крайней мере, одно фармацевтически активное соединение, предпочтительно по частям, при перемешивании до растворения, получая, таким образом, вторую жидкую смесь (2). После этого прибавляют один или более растворимых в воде консервантов, предпочтительно по частям, для получения второй жидкой смеси (2) при перемешивании до тех пор, пока они не растворяться, обеспечивая, таким образом, получение третьей жидкой смеси (3). Необязательно, прибавляют один или более антиоксидантов, а также дополнительных наполнителей, если это является желательным, предпочтительно по частям, к третьей жидкой смеси (3) при перемешивании, обеспечивая, таким образом, получение четвертой жидкой смеси (4). Потом осуществляют необязательную ультразвуковую обработку четвертой жидкой смеси (4), предпочтительно при перемешивании. Полученную четвертую жидкую смесь (4) инкубируют при комнатной температуре, предпочтительно без перемешивания, в течение одной или более минут. После этого определяют значение pH полученной четвертой жидкой смеси (4) и осуществляют доводку значения pH в случае необходимости, при использовании агента для доведения pH до желаемого значения, получая жидкую водную фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением.

По крайней мере одно фармацевтически активное соединение, одна или более этерифицированных производных циклодекстрина, один или более растворимых в воде консервантов и один или более антиоксидантов и, по крайней мере, один растворимый в воде полимер представляют собой такие, которые уже были подробно описаны выше. Агент для доведения значения pH предпочтительно представляет собой хлористоводородную кислоту и/или гидроксид натрия.

Используемые количества зависят от используемого по крайней мере одного фармацевтически активного соединения, а также от предполагаемого применения, способа введения и пациента, который подвергается лечению. Квалифицированный специалист в данной области техники способен легко выбрать и адаптировать необходимые количества на основе общих знаний.

Описанное изобретение будет далее проиллюстрировано фигурами. Однако следует явно указать, что эти фигуры приведены исключительно в качестве иллюстрации и не должны рассматриваться как такие, которые ограничивают изобретение.

Краткое описание фигур

Дополнительные преимущества, признаки, характеристики и аспекты настоящего изобретения вытекают из фигур, как приведено ниже.

Фиг. 1 схематическая диаграмма, где растворимость пимобендана показана как функция консерванта, типа циклодекстрина и значения pH в растворе, содержащем 25% (вес./об.) циклодекстрина;

Фиг. 2 схематическая диаграмма, где растворимость пимобендана показана как функция типа и концентрации полимера, соли и агента комплексообразования; и

Фиг. 3 схематическая диаграмма, где растворимость пимобендана показана как функция концентрации гидроксипропил-β-циклодекстрина и присутствия сорбата натрия и гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC).

Фиг. 1 показывает схематическую диаграмму, где растворимость пимобендана показана как функция растворимых в воде консервантов хлорида бензалкония, хлорида бензетония, хлорида цетилпиридиния, сорбиновой кислоты, сорбата натрия, бензойной кислоты и бензоата натрия, соответственно. Последняя строка колонок представляет собой ссылку на контроль, который является соответствующим раствором без консерванта ("отсутствует").

Каждый растворимый в воде консервант использовали при значениях pH 3,5, 4,5, 5,5, 7 и 9 в комбинации с гидроксипропил-β-циклодекстрином, который сокращенно обозначается как "β", и каждый растворимый в воде консервант использовали при значениях pH 3,5, 4,5, 5,5, 7 и 9 в комбинации с гидроксипропил-гамма-циклодекстрином, который сокращенно обозначается как "γ". Растворы содержали 25% (вес./об.) циклодекстрина. Каждая колонка в диаграмме показывает определенную растворимость пимобендана как функцию консерванта, типа циклодекстрина и значения pH.

На фиг. 1 можно увидеть, что самая высокая растворимость пимобендана возникает при pH=3,5. Кроме того, пимобендан является более растворимым с гидроксипропил-β-циклодекстрином, чем с гидроксипропил-γ-циклодекстрином. Самая высокая растворимость пимобендана достигается при использовании сорбата натрия, для которого растворимость значительно является более высокой по сравнению с результатами контроля, где отсутствует консервант.

Фиг. 2 представляет собой схематическую диаграмму, где растворимость пимобендана показана как функция типа и концентрации полимера, соли или агента комплексообразования. Для определения степени комплексообразования подвергали анализу влияние трех различных полимеров, трех различных солей и одного хелатирующего агента на растворимость пимобендана.

Значение pH раствора составляло 4,5. Метолоза представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу = HPMC = гипромеллозу. Klucel ELF представляет собой гидроксипропилцеллюлозу = HPC. Число, которое следует после химического наименования, показывает концентрацию добавки в % (вес./об.).

Однородность значений эталона [например, "сорбата натрия" против "сорбата натрия (повторный)"] показывает, что результаты являются последовательными между различными опытами и служат в качестве проверки достоверности.

На фиг. 2 можно увидеть, что прибавление HPMC приводит к значительному повышению растворимости пимобендана. Прибавление солей эдетата динатрия значительным образом не повышало растворимости пимобендана.

Фиг. 3 представляет собой схематическую диаграмму, где растворимость пимобендана показана как функция концентрации гидроксипропил-β-циклодекстрина и присутствия сорбата натрия и гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC). Таким образом, на фиг. 3 проиллюстрировано влияние сорбата натрия и HPMC на растворимость пимобендана, а также влияние концентрации гидроксипропил-β-циклодекстрина на растворимость пимобендана. Использовали концентрации сорбата натрия 1,0% (вес./об.) и HPMC 0,1% (вес./об.). Значение pH устанавливали на уровне 4,5 при использовании хлористоводородной кислоты во всех растворах.

На фиг. 3 можно увидеть, что результаты подтверждают тот факт, что сорбат натрия значительно повышает растворимость пимобендана. Кроме того, результаты также подтверждают, что HPMC значительно повышает растворимость пимобендана. Путем применения как HPMC, так и сорбата натрия, растворимость пимобендана значительно повышалась.

Описанное изобретение будет далее проиллюстрировано с помощью примеров. Однако следует четко указать, что примеры и описание предназначены только для иллюстрации данного изобретения и не могут считаться такими, которые ограничивают данное изобретение. Далее изобретение будет проиллюстрировано в форме приведенных в качестве примера фармацевтических композиций. Однако настоящее изобретение не ограничивается описанными композициями, и другие компоненты, количества и вспомогательные вещества также являются возможными.

Примеры

Пример 1. Процесс получения.

В приведенной ниже табл. 1 иллюстративные фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением представлены более подробно.

Таблица 1. Иллюстративные фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением

Ингредиент	**Содержание [г/100 мл]**	**Функция**
Пимобендан	0,15 – 0,25	Фармацевтически активное соединение
Гидроксипропил-β-циклодекстрин	15 – 35	Этерифицированный циклодекстрин
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,05 – 2,5	Растворимый в воде полимер
Сорбиновая кислота и/или • сорбат калия • бензоат натрия • метабисульфит натрия	0,1 – 1,0	Растворимый в воде консервант
Аскорбиновая кислота и/или • аскорбат натрия • метабисульфит натрия • лимонная кислота • цитрат натрия	0,05 – 1,0	Антиоксидант
Хлористоводородная кислота 0,1 М	до pH 3,1 – 4,0	Агент для доведения pH
Вода	до 100 мл	Растворитель

Процедура получения иллюстративной фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением для единичной партии малого масштаба (100 мл) с целевым значением pH3,5 в форме общей инструкции является такой, как описано ниже.

Взвешивали очищенную воду. Вносили магнитную мешалку.

Взвешивали гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) и прибавляли ее по частям к очищенной воде при перемешивании.

Взвешивали гидроксипропил-β-циклодекстрин в стеклянную бутылку на 100 мл и прибавляли раствор HPMC при перемешивании до растворения гидроксипропил-β-циклодекстрина.

Подвергали инкубации при комнатной температуре без перемешивания в течение 10 мин.

Взвешивали пимобендан и прибавляли по частям при перемешивании до растворения пимобендана.

Взвешивали сорбиновую кислоту и прибавляли по частям при перемешивании до растворения сорбиновой кислоты.

Взвешивали аскорбиновую кислоту и, необязательно, ловушки свободных радикалов (например, BHA или пропилгаллат) и прибавляли по частям при перемешивании и в атмосфере азота до растворения аскорбиновой кислоты и необязательных ловушек свободных радикалов.

Подвергали инкубации при комнатной температуре без перемешивания в течение 10 мин.

Определяли значение pH и, в случае необходимости, доводили до значения 3,50.

Пример 2. Антимикробная эффективность.

Применяемые критерии анализа представляли собой такие для оценки антимикробной активности пероральных препаратов в соответствии с Европейской Фармакопеей 7 (анализы через 14 дней и 28 дней). Критерий приемлемости в соответствии с Европейской Фармакопеей 7, способ 5.1.3 "Эффективность антимикробных консервантов" Фармакопеи США 34, и способ <51> Анализ антимикробной эффективности приведены в табл. 2.

Таблица 2. Критерии для оценки антимикробной эффективности для пероральных препаратов в соответствии с Европейской Фармакопеей 7 и Фармакопеей США 34

Тип микроорганизма	Способ 5.1. Европейской Фармакопеи 7		Способ <51> Фармакопеи США 34	
	Логарифмическое снижение количества микроорганизмов через			
	14 дней	28 дней	14 дней	28 дней
Бактерии	> 3	отсутствие увеличения по сравнению с 14 днями[1)]	> 1,0	отсутствие увеличения по сравнению с 14 днями[2)]
Грибы	> 1	отсутствие увеличения по сравнению с 14 днями[1)]	отсутствие увеличения по сравнению с исходным подсчетом[2)]	отсутствие увеличения по сравнению с исходным подсчетом[2)]

[1)]для Европ. Фармакопеи: отсутствие увеличения = отсутствие увеличения количества

[2)]для Фармакопеи США: отсутствие увеличения = не более чем на 0,5 $\log_{10}$ единиц выше, чем референтное значение

Композиции, которые подвергали анализу в эксперименте, являются представленными в табл. 3, приведенной ниже.

Подвергали анализу следующие микроорганизмы: Pseudomonas aeruginosa, Straphylococcus aureus, Escherichia coli, Candida albicans, Aspergillus brasiliensis, Zygosaccharomyces rouxi.

Таблица 3

Компоненты	Номер композиции																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	Концентрация [г/100 мл]																			
Пимобендан	0,15																			
HP-β-CD	25																			
HPMC	0,1																			
Сорбиновая кислота	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,2	0,2	0,4	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-
Сорбат кальция	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Сорбат калия	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-
Бензоат натрия	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	0,8	-	-
Хлорид бензалкония	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1
Аскорбиновая кислота	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	-	-	-	-	-	0,05	-	0,05
HCl водн. раствор	до значения pH 3,5																			
Очищенная вода	до 100 мл																			

В приведенных анализах критерии Фармакопеи США 34 способ <51>, как приведено в табл. 2, были обнаружены как такие, которые выполняются для всех растворов и для всех микроорганизмов.

Пример 3. Образцы рецептур получали при использовании композиции, приведенной в представ-

ленной ниже табл. 4.

Таблица 4

Ингредиент	Номер рецептуры								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Концентрация [г/100 мл]								
Пимобендан	-	-	-	-	-	-	-	0,15	0,15
1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол L-пролин	0,1	0,1	0,1	-	-	-	-	-	-
Имепитоин	-	-	-	0,1	0,1	0,1			
Мелоксикам	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-
Гидроксипропил-ß-циклодекстрин	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Гидроксипропил-метилцеллюлоза	-	0,1	0,1	-	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Сорбиновая кислота	0,3	-	0,3	0,3	-	0,3	0,3	-	-
Метилпарабен	-	-	-	-	-	-	-	0,18	0,18
Пропилпарабен	-	-	-	-	-	-	-	0,02	0,02
HCl водн. раствор	pH 3,5	pH 3,5	pH 3,5	pH 3,5	pH 3,5	pH 3,5	pH 3,5	pH 3,5	pH 5,0
Очищенная вода	до 100 мл								

Следующую процедуру использовали для приготовления образцов:

1. Взвешивали полное количество воды в пробирке.

2. Взвешивали полное количество гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) в биксе и медленно прибавляли к перемешиваемой воде. Перемешивали до полного растворения.

3. Взвешивали полное количество гидроксипропил-β-циклодекстрина (HPβCD) в биксе и медленно прибавляли к перемешиваемой смеси. Перемешивали до полного растворения.

4. Оставляли раствор для отстаивания в течение, по крайней мере, 10 мин

5. Взвешивали полное количество лекарственного вещества в биксе и медленно прибавляли к перемешиваемой смеси. Перемешивали до полного растворения.

6. Взвешивали полное количество сорбиновой кислоты в биксе и медленно прибавляли к перемешиваемой смеси. Перемешивали до полного растворения.

7. Оставляли раствор для отстаивания в течение, по крайней мере, 10 мин

8. Доводили pH до целевого значения при использовании HCl или NaOH

9. Оставляли раствор для отстаивания в течение ночи и повторно доводили значение pH до целевого при использовании HCl или NaOH

Растворы имели приведенные ниже плотности и внешний вид.

Таблица 5

Композиция	Плотность [г/мл]	Внешний вид
1	1,082	Прозрачный, бесцветный, частицы отсутствуют
2	1,096	Прозрачный, бесцветный, частицы отсутствуют
3	1,076	Прозрачный, бесцветный, частицы отсутствуют
4	1,075	Прозрачный, бесцветный, частицы отсутствуют
5	1,094	Прозрачный, бесцветный, частицы отсутствуют
6	1,085	Прозрачный, бесцветный, частицы отсутствуют
7	1,074	Прозрачный, со слабым желтым окрашиванием, частицы отсутствуют
8	1,080	Прозрачный, бесцветный, частицы отсутствуют
9	1,082	Прозрачный, бесцветный, частицы отсутствуют

Таблица 6. Результаты в отношении микроорганизмов для исследуемых растворов: E. coli (бактерия), P. aeruginosa (бактерия) и S. aureus (бактерия)

Микро-организм	Колониеобразующих единиц / г				
	Номер раствора	Инокуляция	7 дней	14 дней	28 дней
Escherichia coli	1	540 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	2	540 000	7300	500	данные отсутствуют
	3	540 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	4	540 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	5	540 000	48 000	2900	данные отсутствуют
	6	540 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	7	420 000	< 100	данные отсутствуют	данные отсутствуют
	8	Анализ невозможен [1]			
	9	Анализ невозможен [1]			
Pseudomonas aeruginosa	1	440 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	2	440 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	3	440 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	4	440 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	5	440 000	[2]	16 000	данные отсутствуют
	6	440 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	7	500 000	< 100	данные отсутствуют	данные отсутствуют
	8	Анализ невозможен [1]			
	9	Анализ невозможен [1]			
Staphylococcus aureus	1	350 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	2	350 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	3	350 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	4	350 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	5	350 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	6	350 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	7	320 000	< 100	данные отсутствуют	данные отсутствуют
	8	Анализ невозможен [1]			
	9	Анализ невозможен [1]			

[1] Анализ не может быть начат по причине быстрого роста микроорганизмов в период между проведением фильтрации и началом анализа

[2] Результат недостоверный по причине высокого показателя

Таблица 7. Результаты в отношении микроорганизмов для исследуемых растворов: Z. rouxii (дрожжевой гриб), C. albicans (дрожжевой гриб) и A. brasiliensis (плесневый гриб)

Микро-организм	Колониеобразующих единиц / г				
	Номер раствора	Инокуляция	7 дней	14 дней	28 дней
Candida albicans	1	380 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	2	380 000	530 000	790 000	данные отсутствуют
	3	380 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	4	380 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	5	380 000	500 000	660 000	данные отсутствуют
	6	380 000	< 100	< 100	данные отсутствуют
	7	370 000	< 100	данные отсутствуют	данные отсутствуют
	8	Анализ невозможен [1)]			
	9	Анализ невозможен [1)]			
Aspergillus brasiliensis	1	120 000	< 100	100	данные отсутствуют
	2	120 000	290 000	190 000	данные отсутствуют
	3	120 000	7800	< 100	данные отсутствуют
	4	120 000	10 000	600	данные отсутствуют
	5	120 000	830 0000	740 000	данные отсутствуют
	6	120 000	3000	700	данные отсутствуют
	7	290 000	600	данные отсутствуют	данные отсутствуют
	8	Анализ невозможен [1)]			
	9	Анализ невозможен [1)]			

[1)]Анализ не может быть начат по причине быстрого роста микроорганизмов в период между проведением фильтрации и началом анализа

Как видно из результатов, приведенных в табл. 6 и 7, хорошая антимикробная эффективность достигалась путем применения сорбиновой кислоты в качестве растворимого в воде консерванта. Растворы (номера 2 и 5), которые не содержали растворимого в воде консерванта, не соответствовали критериям по оценке антимикробной активности в соответствии с Европейской Фармакопеей. Растворы с метилпарабеном и пропилпарабеном (номера 8 и 9) имели такой высокий рост микроорганизмов, что анализ антимикробной эффективности был невозможен.

Пример 4.

Небольшие количества антиоксиданта, например, аскорбиновой кислоты, неожиданно обеспечивали повышение эффективности сохранности от микроорганизмов.

Таблица 8. Рецептура композиции в анализе эффективности сохранности от микроорганизмов

Ингредиент	Номер рецептуры			
	1	2	3	4
	Концентрация [г/100 мл]			
Пимобендан	0,15	0,15	0,15	0,15
Гидроксипропил-ß-циклодекстрин	25	25	25	25
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,1	0,1	0,1	0,1
Сорбиновая кислота	0,3	0,3	0,3	0,3
Аскорбиновая кислота	0,20	0,35	0,50	0,70
Водн раствор HCl до значения	pH 3,5	pH 3,5	pH 3,5	pH 3,5
Очищенная вода	до 100 мл			

Таблица 9. Результаты в отношении микроорганизмов в соответствии со способом 2.6.12. Европейской Фармакопеи для грибов Zygosaccharomyces rouxii, Candida albicans и Aspergillus brasiliensis с варьирующими концентрациями аскорбиновой кислоты

Микроорганизм	Номер рецептуры / период инкубации (дни)							
	1		2		3		4	
	14 дн.	28 дн.	14 дн.	28 дн.	14 дн.	28 дн.	14 дн.	28 дн.
Zygosaccharomyces rouxii	a	a	a	a	a	a	a	a
Candida albicans	b	a	a	a	a	a	a	a
Aspergillus brasiliensis	c	c	c	b	b	b	b	a

Коды: a: < ПКО КОЕ/мл, b: ПКО - 1000 КОЕ/мл, c: > 1000-10000 КОЕ/мл, где КОЕ = колониеобразующие единицы, а ПКО = предел количественного определения.

Приведенные выше результаты демонстрируют повышающуюся эффективность консервирования при использовании повышающихся концентраций антиоксиданта такого, как аскорбиновая кислота.

Пример 5.

Получали рецептуры в соответствии с EP1920785, абзац [0067] (смотри табл. 10).

Таблица 10

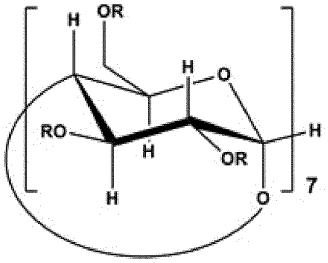
	мг/10 мл	
Материал	**Рецептура #1**	**Рецептура #2**
Пимобендан	10,0	7,5
Клептоза HP (HPβCD)	3300,0	3000,0
Додекагидрат гидрофосфата динатрия	17,6	17,6
Дигидрат дигидрофосфата натрия	8,0	8,0
Метилпарабен	20,0	10,0
Пропилпарабен	5,0	5,0
Эдетат динатрия	5,0	5,0
Вода для инъекций	водн. раствор до 10 мл	водн. раствор до 10 мл

Обе рецептуры были прозрачными, бесцветными и не продемонстрировали частиц. Рецептура #1 имела измеренное значение pH8,2. Рецептура #2 имела измеренное значение pH7,6.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкая водная фармацевтическая композиция с консервантами, включающая

от 5 до 40 г/100 мл одного или более этерифицированных производных циклодекстрина, где один или более этерифицированных производных циклодекстрина являются выбранными из группы, которая состоит из эфиров β-циклодекстрина, которые имеют формулу I



(**I**),

где остатки R независимо друг от друга представляют собой группы гидроксиэтила, гидроксипропила, дигидроксипропила, метила или этила;

от 0,05 до 3,0 г/100 мл одного или более растворимых в воде консервантов, выбранных их группы, которая состоит из сорбиновой кислоты или ее солей; бензойной кислоты или ее солей; хлорида бензалкония; или их комбинаций;

от 0,2 до 2,0 г/100 мл по крайней мере одного растворимого в воде антиоксиданта;

от 0,01 до 0,75 г/100 мл по крайней мере одного растворимого в воде полимера; и

от 0,01 до 1 г/100 мл по крайней мере одного фармацевтически активного соединения в форме замещенного бензимидазола, выбранного из тиабендазола, фуберидазола, оксибендазола, парбендазола, камбендазола, мебендазола, фенбендазола, флубендазола, альбендазола, оксфендазола, нокодазола, асте-

мизола и пимобендана, или их фармацевтически приемлемых солей; или в форме замещенного оксикама, выбранного из ампироксикама, дроксикама, лорноксикама, пироксикама, теноксикама и мелоксикама, или их фармацевтически приемлемых солей; или в форме замещенного имидазолинона, выбранного из 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она (имепитоина) или его фармацевтически приемлемых солей; или в форме замещенного глюкопиранозилзамещенного производного бензола, выбранного из 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола или его фармацевтически приемлемой формы и/или соли, где фармацевтически приемлемая форма представляет собой кристаллический комплекс между 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензолом и одной или более аминокислот;

значение pH композиции составляет от 2,5 до 5.

2. Жидкая фармацевтическая композиция по п.1, где соли сорбиновой кислоты выбраны из группы, которая состоит из сорбата натрия, сорбата калия, сорбата кальция.

3. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1 или 2, где соль бензойной кислоты представляет собой бензоат натрия.

4. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, где по крайней мере один растворимый в воде антиоксидант выбран из группы, которая состоит из аскорбиновой кислоты или ее фармацевтически приемлемых солей; лимонной кислоты безводной и/или моногидрата или ее фармацевтически приемлемых солей; эриторбиновой кислоты; фумаровой кислоты; яблочной кислоты; монотиоглицерина; фосфорной кислоты; метабисульфита натрия; метабисульфита калия; пропионовой кислоты; бисульфита натрия; сульфита натрия; ресвератрола, бутилгидроксианизола, производных галлата или их комбинаций.

5. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, где одно или более этерифицированных производных циклодекстрина выбраны из гидроксиэтил-β-циклодекстрина, гидроксипропил-β-циклодекстрина, дигидроксипропил-β-циклодекстрина.

6. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, где по крайней мере один растворимый в воде полимер является выбранным из гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы, HPMC), гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксиэтилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, метилцеллюлозы, поливинилпирролидона, поливинилацетата, а также их комбинаций и сополимеров.

7. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где соотношение растворимого в воде консерванта и антиоксиданта составляет от 0,1 до 10.

8. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, где композиция включает:

a) от 0,1 до 0,25 г/100 мл пимобендана или его фармацевтически приемлемой соли; мелоксикама или его фармацевтически приемлемой соли; или 1-(4-хлорофенил)-4-(4-морфолинил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-она (имепитоина) или его фармацевтически приемлемой соли; или 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола или его любой фармацевтически приемлемой формы и/или соли, где фармацевтически приемлемая форма представляет собой кристаллический комплекс между 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензолом и одной или более аминокислот;

b) от 20 до 35 г/100 мл гидроксипропил-β-циклодекстрина;

c) от 0,05 до 0,30 г/100 мл гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы);

d) от 0,20 до 0,40 г/100 мл растворимого в воде консерванта;

e) от 0,3 до 1,0 г/100 мл антиоксиданта.

9. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8 для перорального и/или парентерального введения.

10. Применение жидкой фармацевтической композиции по любому из пп.1-9, содержащей пимобендан или его фармацевтически приемлемые соли в качестве фармацевтически активного соединения, для приготовления лекарственного средства для лечения субъекта, который нуждается в таком лечении, выбранного из следующих показаний: сердечное заболевание, гипертрофическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность (HF), застойная сердечная недостаточность (CHF), острая CHF, декомпенсированный эндокардиоз (DCE), дилатационная кардиомиопатия (DCM), бессимптомная (скрытая) CHF, бессимптомный DCM, гипертрофическая кардиомиопатия (HCM), ограниченная кардиомиопатия (RCM) и сердечная недостаточность в связи с HCM, RCM, DCM и/или UCM.

11. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп.1-9, включающий этапы:

прибавления по крайней мере одного фармацевтически активного соединения, одной или более этерифицированных производных циклодекстрина, одного или более растворимого в воде консерванта, одного или более антиоксидантов и по крайней мере одного растворимого в воде полимера к воде и смешивание при перемешивании;

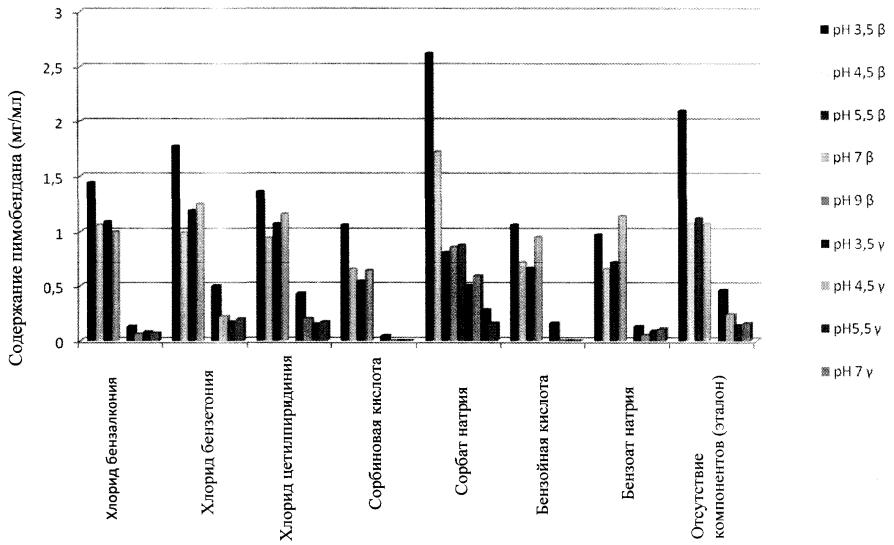
доведения значения pH при использовании агента для доведения pH,

где один или более растворимых в воде консервантов прибавляют после прибавления по крайней мере одного фармацевтически активного соединения.

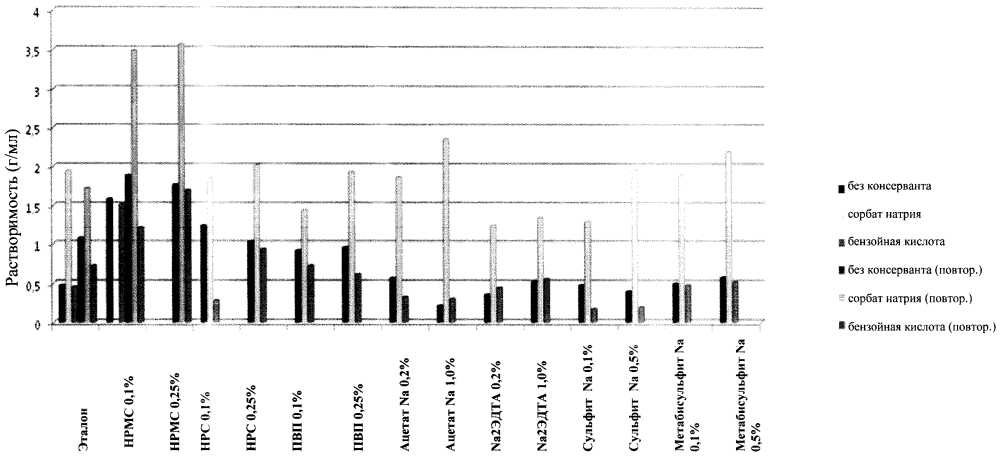
12. Набор частей, который включает:

a) жидкую водную фармацевтическую композицию с консервантами по любому из пп.1-9, содержащую пимобендан или его фармацевтически приемлемые соли в качестве фармацевтически активного соединения; и

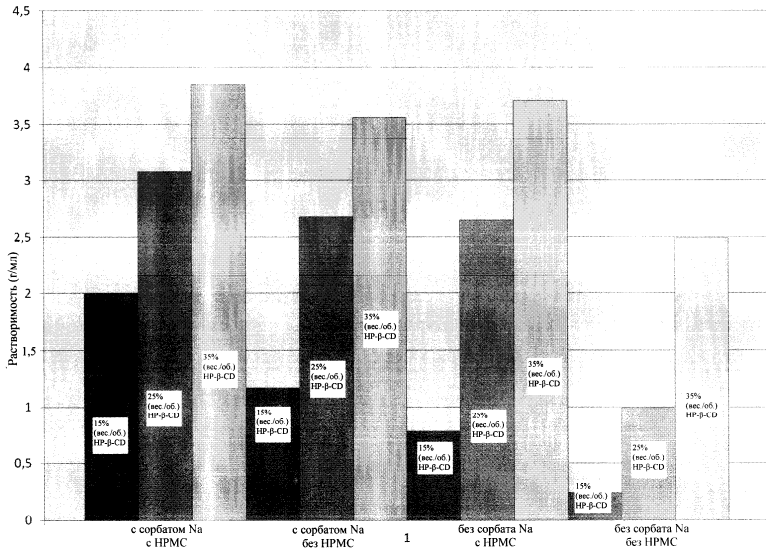
b) вкладыш для упаковки, который включает информацию о том, что фармацевтическая композиция используется для предотвращения и/или лечения сердечного заболевания у субъекта, который нуждается в таком предотвращении или лечении.



Фиг. 1



Фиг. 2


4,5
4
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
Растворимость (г/мл)
15% (вес./об.) HP-β-CD
25% (вес./об.) HP-β-CD
35% (вес./об.) HP-β-CD
с сорбатом Na с НРМС
с сорбатом Na без НРМС
без сорбата Na с НРМС
без сорбата Na без НРМС

1

Фиг. 3