

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991960** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.01.24

(22) Дата подачи заявки
2018.02.23

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ВНУТРИПУЗЫРНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЕЗНЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

(31) **17020068.7**

(32) **2017.02.24**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2018/054453**

(87) **WO 2018/154028 2018.08.30**

(71) Заявитель:
ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Ван Хемелрейк Карлос (DE)

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

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей *цис-(E)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидро-N,N-диметил-2'-(1-оксо-3-фенил-2-пропенил)спиро[циклогексан-1,1'[1H]-пиридо[3,4-b]индол]-4-амин*. Фармацевтическая композиция подходит для местного введения, особенно для внутрипузырного введения при лечении болезненного мочевого пузыря.

201991960
A1

201991960

A1

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ВНУТРИПУЗЫРНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

5

[1] Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей цис-(*E*)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидро-*N,N*-диметил-2'-(1-оксо-3-фенил-2-пропенил)-спиро[циклогексан-1,1'[1*H*]-пиридо[3,4-*b*]индол]-4-амин. Фармацевтическая

10 композиция подходит для местного введения, особенно для внутрипузырного введения при лечении болезненного мочевого пузыря.

[2] Синдром болезненного мочевого пузыря (СБМП), также известный как интерстициальный цистит, представляет собой тип хронической боли, которая поражает мочевой пузырь. Симптомы включают чувство потребности в немедленном и частом мочеиспускании и болевые ощущения во время секса. СБМП связан с
15 депрессией и более низким качеством жизни. Многие пациенты, страдающие от СБМП, также имеют синдром раздраженного кишечника и фибромиолию.

[3] Причины СБМП неизвестны и выздоровления от СБМП не существует. Традиционное лечение, которое смягчает симптомы, включает изменение способа жизни, медицинские препараты или процедуры. Изменения способа жизни включают
20 отказ от курения и снижение уровня стресса. Медицинские препараты включают ибупрофен, пентосан полисульфат или amitriptyline. Процедуры включают расширение мочевого пузыря, стимуляцию нервов или оперативное вмешательство.

[4] Американская урологическая ассоциация выпустила согласованное руководство по диагностике и лечению СБМП, включающее следующие виды терапии:

25 терапия первой линии: просвещение пациентов, уход за собой (видоизменение питания), управление стрессом;

терапия второй линии: физическая терапия, пероральные медицинские препараты (амитриптилин, циметидин или гидроксизин, пентосан полифосфат), инстилляция мочевого пузыря (ДМСО, гепарин или
30 лидокаин);

терапия третьей линии: лечение язвы Гуннера (лазер, фульгурация или инъекция триамцинолоном), гидродистенция (низкое давление, небольшая длительность);

терапия четвертой линии: нейромодуляция (крестцовый или половой нерв);

терапия пятой линии: циклоспорин А, ботулинический токсин (ВТХ-А); и
 терапия шестой линии: хирургическое вмешательство (отведение мочи, увеличение
 емкости, цистэктомия)

5 [5] В руководствах АУА также перечислены несколько отмененных видов терапии, включая: пероральные антибиотики длительного применения, бациллу Кальмета-Герена внутривезикулярно, ресинифератоксин внутривезикулярно, длительную гидродистензию при высоком давлении и системные глюкокортикоиды.

10 [6] Инстилляционная медицинская терапия в мочевого пузыря представляет собой одну из форм лечения СБМП. В медицинских препаратах для инстилляционной мочевого пузыря широко применяются одно лекарственное средство или смесь лекарственных средств. Такие препараты, как правило, являются водными и должны быть
 15 приготовлены в условиях, обеспечивающих стерильность конечного продукта.

[7] Средства, применяемые для инстилляционной мочевого пузыря при лечении СБМП, включают: ДМСО, гепарин, лидокаин, хондроитин сульфат, гиалуроновую кислоту, пентосан полисульфат, оксипутилин и ботулинический токсин А. Предварительные
 20 данные свидетельствуют о том, что эти средства являются эффективными при уменьшении симптомов СБМП. Было показано, что амитриптилин является эффективным при уменьшении таких симптомов, как хроническая тазовая боль и ночная полиурия у пациентов с СБМП. Было обнаружено, что антидепрессант дулоксетин является неэффективным в качестве терапии, хотя известно, что он облегчает невропатическую боль (Ch. Papandreou et al. *Advances in Urology*.2009:1–9).
 В качестве лечения от СБМП был изучен ингибитор кальциневрина циклоспорин А в связи с его иммуносупрессорными свойствами. Проспективное рандомизированное исследование обнаружило, что циклоспорин А является более эффективным при
 25 лечении симптомов СБМП, чем пентосан полисульфат, но также имеет больше побочных эффектов. Считается, что пероральный пентосан полисульфат восстанавливает защитную гликозаминогликановую оболочку мочевого пузыря, но исследования обнаружили противоречивые результаты при попытке определить, является ли эффект статистически значимым по сравнению с плацебо.

30 [8] Варианты лечения СБМП согласно предыдущему уровню техники являются неудовлетворительными во всех отношениях, и существует потребность в новых лекарственных средствах для лечения СБМП.

[9] Фармакологически активный ингредиент цис-(Е)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидро-N,N-диметил-2'-(1-оксо-3-фенил-2-пропенил)-спиро[циклогексан-1,1'[1Н]-

пиридо[3,4-*b*]индол]-4-амин представляет собой болеутоляющее средство, известное из WO 2012/013343.

[10] Цис-(*E*)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидро-*N,N*-диметил-2'-(1-оксо-3-фенил-2-пропенил)-спиро[циклогексан-1,1'[1H]-пиридо[3,4-*b*]индол]-4-амин является трудно растворимым в воде и, даже в присутствии традиционных усилителей растворимости, концентрации в водном растворе являются низкими. Дополнительно, цис-(*E*)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидро-*N,N*-диметил-2'-(1-оксо-3-фенил-2-пропенил)-спиро[циклогексан-1,1'[1H]-пиридо[3,4-*b*]индол]-4-амин подвержен химическому разложению, вследствие чего водные растворы характеризуются плохой стабильностью при хранении и коротким сроком годности.

[11] Целью изобретения являются фармацевтические композиции, подходящие для смягчения нарушений или симптомов, связанных с интерстициальным циститом, особенно для лечения синдрома болезненного мочевого пузыря (боль из-за интерстициального цистита), и которые имеют преимущества по сравнению с предыдущем уровнем техники. Дополнительно, целью изобретения являются фармацевтические композиции на основе цис-(*E*)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидро-*N,N*-диметил-2'-(1-оксо-3-фенил-2-пропенил)-спиро[циклогексан-1,1'[1H]-пиридо[3,4-*b*]индол]-4-амин или его физиологически приемлемых солей, подходящих для местного введения, предпочтительно внутривезикулярного введения, и которые имеют преимущества по сравнению с предыдущим уровнем техники. Фармацевтические композиции содержат цис-(*E*)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидро-*N,N*-диметил-2'-(1-оксо-3-фенил-2-пропенил)-спиро[циклогексан-1,1'[1H]-пиридо[3,4-*b*]индол]-4-амин в растворенном виде при достаточно высокой концентрации, соответствуют требованиям для стерильных композиций и имеют достаточную стабильность при хранении и срок годности.

[12] Этих целей достигают с помощью сущности формулы изобретения патента.

[13] Неожиданно было обнаружено, что могут быть получены фармацевтические композиции, которые содержат цис-(*E*)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидро-*N,N*-диметил-2'-(1-оксо-3-фенил-2-пропенил)-спиро[циклогексан-1,1'[1H]-пиридо[3,4-*b*]индол]-4-амин или его физиологически приемлемые соли (далее также именуемые "АФИ") при достаточно высоких концентрациях, и которые полезны для смягчения нарушений и симптомов, связанных с интерстициальным циститом, особенно для лечения синдрома болезненного мочевого пузыря (боль из-за интерстициального цистита). Фармацевтические композиции по изобретению получают в виде стерильных

композиций, которые хорошо переносятся пациентом после внутривезикулярного применения.

[14] Несмотря на низкую растворимость АФИ в воде, были обнаружены вспомогательные вещества, которые можно вводить в раствор.

5 [15] Неожиданно было обнаружено, что определенные комбинации вспомогательного вещества и буфера полезны для получения водных фармацевтических композиций на основе АФИ с приемлемыми регенеративными свойствами и стабильностью. Дополнительно, неожиданно было обнаружено, что стабильность АФИ представляет собой функцию от концентрации вспомогательного
10 вещества, при этом растворимость АФИ представляет собой функцию от значения рН и от концентрации вспомогательного вещества. Дополнительно, неожиданно было обнаружено, что АФИ подвергается разрушению под действием света, и что упаковка из янтарного стекла имеет преимущества по сравнению с другими первичными упаковочными материалами.

15 [16] Для повышения стойкости к окислению было оценено присутствие аскорбиновой кислоты в качестве антиоксиданта и азота в качестве защитного газа. Однако, нет свидетельств того, что присутствие и аскорбиновой кислоты, и азота повышает стойкость. В случае аскорбиновой кислоты необходима корректировка рН из-за возникновения сдвига рН и, дополнительно, наблюдается отрицательное влияние
20 на стабильность при 25 °С.

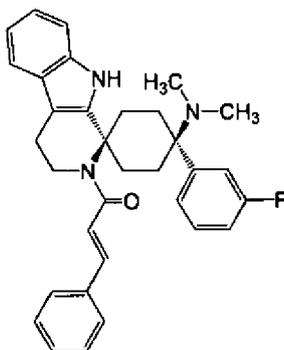
[17] Стабильность фармацевтической композиции оценивают с помощью экспериментов в автоклаве, в которых композиции обрабатывают при 121 °С и 2 Бар в течение 20 мин.

[18] Дополнительно, было обнаружено, что при применении микронизированного
25 АФИ получают эффективные фармацевтические композиции, в частности, в отношении увеличенной скорости растворения АФИ. Процесс получения фармацевтической композиции проводят в стерильных условиях, предпочтительно путем получения расплава АФИ и вспомогательного вещества, последующего добавления водного буфера в расплав и фильтрования сквозь мембранный фильтр.

30 [19] Первый аспект изобретения относится к водной фармацевтической композиции, содержащей цис-(*E*)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидро-*N,N*-диметил-2'-(1-оксо-3-фенил-2-пропенил)-спиро[циклогексан-1,1'[1*H*]-пиридо[3,4-*b*]индол]-4-амин или его физиологически приемлемую соль при концентрации по меньшей мере 5,0 мкг/мл,

предпочтительнее по меньшей мере 10 мкг/мл, предпочтительнее по меньшей мере 20 мкг/мл.

[20] Фармацевтическая композиция по изобретению содержит АФИ *цис-(E)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидро-N,N-диметил-2'-(1-оксо-3-фенил-2-пропенил)-*
 5 *спиро[циклогексан-1,1'[1H]-пиридо[3,4-b]индол]-4-амин*, имеющий следующую структуру



или его физиологически приемлемую соль.

[21] Подходящие физиологические приемлемые соли АФИ включают, но не
 10 ограничиваются ими, цитрат и хлористоводородную соль. Предпочтительно, АФИ содержится в фармацевтической композиции в несолевой форме, т.е., в форме своего свободного основания. Несмотря на это, специалист в данной области техники поймет, что в зависимости от значения рН фармацевтической композиции и ее составляющих кислотно-аддитивные соли могут образовываться *in situ*. В процессе получения
 15 фармацевтической композиции по изобретению АФИ добавляют предпочтительно в его несолевой форме, т.е., в форме его свободного основания.

[22] Если намеренно не указано иное, все проценты выражены в % мас. Дополнительно, если намеренно не указано иное, все массы и проценты АФИ
 20 выражены в эквивалентах по отношению к массе несолевой формы АФИ. Если намеренно не указано иное, все свойства определены при 50%-ной относительной влажности и 23 °С.

[23] Фармацевтическая композиция по изобретению является водной. Предпочтительно, фармацевтическая композиция представляет собой жидкость при
 комнатной температуре, предпочтительно жидкость с низкой вязкостью.
 25 Предпочтительно, содержание воды в фармацевтической композиции составляет по меньшей мере 90 % мас., предпочтительнее по меньшей мере 95 % мас. и наиболее предпочтительно по меньшей мере 97 % мас. по отношению к общей массе композиции в каждом случае.

[24] Кроме воды композиция по изобретению содержит дополнительные растворители. Дополнительные подходящие растворители включают все типы физиологически приемлемых гидрофильных растворителей, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из этанола, глицерина, пропиленгликоля, 1,3-бутандиола и макрогола 300.

[25] Однако, предпочтительно, вода представляет собой единственный растворитель, который содержится в фармацевтической композиции по изобретению.

[26] Предпочтительно, фармацевтическая композиция по изобретению подходит для местного введения, предпочтительно для внутривезикулярного введения, и, следовательно, удовлетворяет нормативные требования для таких композиций. Предпочтительно, фармацевтическая композиция изготовлена в стерильных условиях и, следовательно, рассматривается как стерильная.

[27] Фармацевтическая композиция по изобретению содержит АФИ в концентрации по меньшей мере 5,0 мкг/мл, предпочтительнее по меньшей мере 10 мкг/мл, предпочтительнее по меньшей мере 20 мкг/мл.

[28] Фармацевтическая композиция содержит АФИ в растворенной форме, диспергированной форме (в виде суспензии и/или эмульсии) или в комбинированной форме. Для целей описания концентрация относится к количеству АФИ, которое содержится в не твердой, предпочтительно жидкой фазе композиции. Предпочтительно, композиция состоит из такой жидкой водной фазы.

[29] Следовательно, в том случае, когда фармацевтическая композиция должна представлять собой, например, насыщенный раствор в виде отделившегося водного раствора (жидкая водная фаза) над осадком АФИ (твердая фаза), только фактически растворенное (или диспергированное) количество АФИ, которое содержится в жидкой водной фазе, вносит вклад в концентрацию. В том случае, когда фармацевтическая композиция должна представлять собой, например, суспензию, в которой АФИ диспергирован в жидкой водной фазе, количество диспергированного АФИ вносит вклад в концентрацию. Аналогично, в том случае, когда фармацевтическая композиция должна представлять собой, например, эмульсию, в которой АФИ эмульгирован в жидкой водной фазе, количество эмульгированного АФИ вносит вклад в концентрацию.

[30] Предпочтительно, общее количество АФИ, которое содержится в фармацевтической композиции по изобретению, растворено при 23 °С.

[31] Предпочтительно, при 23 °С фармацевтическая композиция является прозрачной, т.е., немутной или неопалесцирующей, при наблюдении невооруженным глазом.

5 [32] В предпочтительных вариантах реализации изобретения концентрация АФИ в фармацевтической композиции составляет по меньшей мере 30 мкг/мл, или по меньшей мере 40 мкг/мл, или по меньшей мере 50 мкг/мл, или по меньшей мере 60 мкг/мл, или по меньшей мере 70 мкг/мл, или по меньшей мере 80 мкг/мл, или по меньшей мере 90 мкг/мл, или по меньшей мере 100 мкг/мл, или по меньшей мере 110 мкг/мл, или по меньшей мере 120 мкг/мл, или по меньшей мере 130 мкг/мл, или по меньшей мере 140 мкг/мл, или по меньшей мере 150 мкг/мл, или по меньшей мере 160 мкг/мл, или по меньшей мере 170 мкг/мл, или по меньшей мере 180 мкг/мл, или по меньшей мере 190 мкг/мл, или по меньшей мере 200 мкг/мл.

15 [33] В предпочтительных вариантах реализации изобретения концентрация АФИ в фармацевтической композиции составляет не более 300 мкг/мл, или не более 290 мкг/мл, или не более 280 мкг/мл, или не более 270 мкг/мл, или не более 260 мкг/мл, или не более 250 мкг/мл, или не более 240 мкг/мл, или не более 230 мкг/мл, или не более 220 мкг/мл, или не более 210 мкг/мл, или не более 200 мкг/мл, или не более 190 мкг/мл, или не более 180 мкг/мл, или не более 170 мкг/мл, или не более 160 мкг/мл, или не более 150 мкг/мл.

20 [34] В предпочтительных вариантах реализации изобретения концентрация АФИ в фармацевтической композиции находится в диапазоне 40±30 мкг/мл, или 60±30 мкг/мл, или 80±50 мкг/мл, или 80±30 мкг/мл, или 100±50 мкг/мл, или 100±30 мкг/мл, или 120±100 мкг/мл, или 120±50 мкг/мл, или 120±30 мкг/мл, или 140±100 мкг/мл, или 140±50 мкг/мл, или 140±30 мкг/мл, или 160±100 мкг/мл, или 160±50 мкг/мл, или 160±30 мкг/мл, или 180±100 мкг/мл, или 180±50 мкг/мл, или 180±30 мкг/мл, или 200±100 мкг/мл, или 200±50 мкг/мл, или 200±30 мкг/мл.

25 [35] Предпочтительно, концентрация АФИ в фармацевтической композиции находится в диапазоне от 60 до 100 %, предпочтительнее от 65 до 95 %, еще предпочтительнее от 70 до 90 %, еще предпочтительнее от 75 до 85 % от концентрации насыщенного раствора при 23 °С при заданных условиях (одинаковое рН, одинаковые природа и содержание оставшихся составляющих). Например, если концентрация насыщенного раствора АФИ при заданных условиях составляет 188 мкг/мл, диапазон от 60 до 100 % от концентрации указанного насыщенного раствора означает

30

концентрацию в диапазоне от 112,8 мкг/мл (т.е., 60 % от 188 мкг/мл) до 188 мкг/мл (т.е., 100 % от 188 мкг/мл).

5 [36] В предпочтительных вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция по изобретению имеет значение рН по меньшей мере рН 2,0, или по меньшей мере рН 2,5, или по меньшей мере рН 3,0, или по меньшей мере рН 3,5, или по меньшей мере рН 4,0, или по меньшей мере рН 4,5.

[37] В предпочтительных вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция по изобретению имеет значение рН не более рН 8,0, или не более рН 7,5, или не более рН 7,0, или не более рН 6,5, или не более рН 6,0, или не более рН 5,5.

10 [38] Предпочтительно, значение рН фармацевтической композиции находится в диапазоне от рН 2,0 до рН 12, предпочтительнее от рН 2,5 до рН 8, еще предпочтительнее от рН 3,0 до рН 7,0, еще предпочтительнее от рН 3,5 до рН 6,5, наиболее предпочтительно от рН 4,0 до рН 6,0, и, в частности, от рН 4,5 до рН 5,5.

15 [39] Неожиданно было обнаружено, что значения рН в диапазоне от рН около 4 до рН около 6 обеспечивают особенно выгодное сочетание растворимости АФИ с одной стороны и его химической стойкости с другой стороны.

20 [40] Предпочтительно, композиция по изобретению буферизирована, т.е., содержит один или более буферов или буферных систем (т.е., пар сопряженных кислот и оснований), соответственно. Предпочтительные буферные системы получают из следующих кислот: органических кислот, а именно уксусной кислоты, пропионовой кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, молочной кислоты, малоновой кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты, янтарной кислоты; или неорганических кислот, а именно фосфорной кислоты. Если буферную систему получают из любой из вышеуказанных кислот, то буферная система
25 содержит указанную кислоту и ее сопряженное основание. Особенно предпочтительны буферные системы, полученные из уксусной кислоты, лимонной кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты или фосфорной кислоты, особенно предпочтителен буфер, полученный из фосфорной кислоты.

30 [41] Неожиданно было обнаружено, что, при одинаковом значении рН, буфер, полученный из фосфорной кислоты (фосфатный буфер) дает преимущества, по сравнению с буфером, полученным из лимонной кислоты (цитратный буфер).

[42] Специалист в данной области техники имеет полное представление о том, что многоосновные кислоты образуют более одной буферной системы. Например, фосфорная кислота представляет собой трехосновную кислоту, таким образом она

образует пары сопряженных кислот и оснований: фосфорная кислота - дигидрофосфат, дигидрофосфат - гидрофосфат и гидрофосфат - фосфат. Другими словами, любой из фосфорной кислоты, дигидрофосфата и гидрофосфата может представлять собой кислоту буферной системы с сопряженным основанием. Для целей описания фраза "буфер и буферная система, соответственно" относится, предпочтительно, к количеству и кислоты, и ее сопряженного основания. Дополнительно, специалист в данной области техники имеет полное представление о том, что буферную систему, например, систему сопряженных фосфорной кислоты/дигидрофосфата калия образуют либо смешиванием как таковых фосфорной кислоты и подходящего количества гидроксида калия, либо фосфата калия и подходящего количества фосфорной кислоты, либо фосфорной кислоты и дигидрофосфата калия.

[43] Предпочтительно, концентрацию буфера и буферной системы, соответственно, предпочтительно полученных из фосфорной кислоты, регулируют так, чтобы получить достаточную буферную емкость.

[44] В предпочтительном варианте реализации изобретения содержание буфера и буферной системы, соответственно, предпочтительно полученных из фосфорной кислоты, находится в диапазоне от около 0,0001 до 5,0 % мас., предпочтительнее от 0,0002 до 2,5 % мас., еще предпочтительнее от 0,0005 до 1,0 % мас., еще предпочтительнее от 0,001 до 0,5 % мас., наиболее предпочтительно от 0,005 до 0,25 % мас., и, в частности, от 0,01 до 0,1 % мас. от общей массы композиции.

[45] Фармацевтическая композиция по изобретению предпочтительно содержит вспомогательное вещество, выбранное из антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и поверхностно-активных веществ с антиоксидантными свойствами (антиоксиданты, имеющие амфифильные свойства). Следовательно, антиоксиданты служат более чем одной цели. В одном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит антиоксидант и/или поверхностно-активное вещество, которые отличаются друг от друга. В другом варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит одно вспомогательное вещество, которое представляет собой поверхностно-активное вещество, имеющее антиоксидантные свойства (т.е., в альтернативном варианте рассматривается как антиоксидант, имеющий амфифильные свойства).

[46] Для целей описания термин "поверхностно-активное вещество" относится к соединению, которое имеет амфифильные свойства, поскольку оно содержит по меньшей мере одну гидрофобную группу и по меньшей мере одну гидрофильную

группу. Предпочтительно, поверхностно-активное вещество содержит по меньшей мере одну концевую гидрофобную группу (хвост) и по меньшей мере одну концевую гидрофильную группу (голову). Гидрофобную группу выбираю предпочтительно из группы, состоящей из углеводородной, алкилэфирной, фторуглеродной и силоксановой групп.

5

[47] В предпочтительном варианте реализации изобретения вспомогательное вещество содержит по меньшей мере одну алифатическую группу, содержащую по меньшей мере 3 атома углерода, предпочтительнее по меньшей мере 4 атома углерода, еще предпочтительнее по меньшей мере 6 атомов углерода, еще предпочтительнее от 6 до 30 атомов углерода и наиболее предпочтительно от 8 до 24 атомов углерода. Алифатическая группа является насыщенной или ненасыщенной, разветвленной или неразветвленной (линейной), с концевой или внутренней алифатической группой.

10

[48] Предпочтительно, вспомогательное вещество содержит остаток полиэтиленгликоля.

15

[49] Предпочтительно, вспомогательное вещество содержит по меньшей мере одну группу, получаемую из насыщенной или ненасыщенной жирной кислоты или из насыщенного или ненасыщенного спирта жирного ряда, причем эта группа представляет собой предпочтительно протую эфирную группу, эфирную группу сложного эфира карбоновой кислоты или эфирную группу сложного эфира серной кислоты. Предпочтительно, насыщенная или ненасыщенная жирная кислота или спирт жирного ряда содержит по меньшей мере 6 атомов углерода, еще предпочтительнее от 6 до 30 атомов углерода и наиболее предпочтительно от 8 до 24 атомов углерода.

20

[50] В предпочтительном варианте реализации изобретения вспомогательное вещество содержит по меньшей мере одну группу, получаемую из насыщенной или ненасыщенной жирной кислоты, предпочтительно из C_6 - C_{30} жирной кислоты, предпочтительнее из C_8 - C_{24} жирной кислоты и наиболее предпочтительно из C_{12} - C_{22} жирной кислоты. Примерами подходящих жирных кислот являются лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, арахидиновая кислота, бегеновая кислота, лигноцериновая кислота, 12-гидроксистеариновая кислота, олеиновая кислота и рицинолевая кислота.

25

30

[51] В другом предпочтительном варианте реализации изобретения вспомогательное вещество содержит по меньшей мере одну группу, получаемую из насыщенного или ненасыщенного спирта жирного ряда, предпочтительно из C_6 - C_{30} спирта жирного ряда, предпочтительнее из C_8 - C_{24} спирта жирного ряда и наиболее предпочтительно из C_{12} -

C₂₂ спирта жирного ряда. Примерами подходящих спиртов жирного ряда являются цетиловый спирт, стеариловый спирт, 2-октилдодекан-1-ол и 2-гексилдекан-1-ол.

5 [52] Предпочтительно, вспомогательное вещество имеет молекулярную массу не более 20000 г/моль, предпочтительнее не более 15000 г/моль, еще предпочтительнее не более 10000 г/моль, еще предпочтительнее не более 5000 г/моль, даже еще предпочтительнее не более 4000 г/моль, наиболее предпочтительно не более 3000 г/моль и, в частности, в диапазоне от 100 г/моль до 2500 г/моль, предпочтительно от 1000 до 2000 г/моль.

10 [53] В предпочтительном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит одно вспомогательное вещество. В другом предпочтительном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит смесь двух или более вспомогательных веществ.

15 [54] Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит вспомогательное вещество, характеризующееся гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ) по меньшей мере 8 или по меньшей мере 9. Гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ), предпочтительнее, составляет по меньшей мере 10 или по меньшей мере 11, или по меньшей мере 12; и/или не более 18 или не более 17, или не более 16. Гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ), наиболее предпочтительно, находится в диапазоне от 9 до 20 18, предпочтительно от 10 до 17, предпочтительнее от 11 до 16 и еще предпочтительнее от 12 до 15.

[55] В предпочтительных вариантах реализации изобретения величина ГЛБ вспомогательного вещества находится в диапазоне 10±3 или 10±2, или 10±1, или 11±3, или 11±2, или 11±1, или 12±3, или 12±2, или 12±1, или 13±3, или 13±2, или 13±1, или 25 14±3, или 14±2, или 14±1, или 15±3, или 15±2, или 15±1, или 16±3, или 16±2, или 16±1, или 17±3, или 17±2, или 17±1.

[56] Вспомогательное вещество является ионогенным, амфотерным или неионогенным.

30 [57] В предпочтительном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит ионогенное вспомогательное вещество, в частности анионогенное вспомогательное вещество.

[58] Подходящее анионогенное вспомогательное вещество включает, но не ограничивается ими, сложные эфиры серной кислоты, а именно лаурилсульфат натрия (додецилсульфат натрия, например, Тексапон[®] К12), цетилсульфат натрия (например, Ланетте Е[®]), цетилстеарилсульфат натрия, стеарилсульфат натрия,

диоктилсульфосукцинат натрия (докузат натрия), и его соответствующие калиевые и натриевые соли.

[59] Предпочтительно, анионогенное вспомогательное вещество имеет общую формулу (I):



где n представляет собой целое число от 8 до 30, предпочтительно от 10 до 24, предпочтительнее от 12 до 18; и M выбирают из Li^+ , Na^+ , K^+ , NH_4^+ 1/2 Mg^{2+} и 1/2 Ca^{2+} .

10 [60] Дополнительное подходящее анионогенное вспомогательное вещество включает соли хелевой кислоты, включая глюкохолат натрия (например, Конакион[®] ММ, Церневит[®]), таурохолат натрия и его соответствующие калиевые и аммониевые соли.

15 [61] В другом предпочтительном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит неионогенное вспомогательное вещество. Подходящее неионогенное вспомогательное вещество включает, но не ограничивается ими,

- спирты жирного ряда, которые могут быть линейными или разветвленными, а именно цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетилстеариловый спирт, 2-октилдодекан-1-ол и 2-гексилдекан-1-ол;
- стерол, а именно холестерин;
- 20 - частичные сложные эфиры жирной кислоты с сорбитаном, а именно сорбитанмонолаурат, сорбитанмонопальмитат, сорбитанмоностеарат, сорбитантристеарат, сорбитанмоноолеат, сесквиолеат сорбитана и сорбитантриолеат;
- частичные сложные эфиры жирной кислоты с полиоксиэтиленсорбитаном (сложные 25 эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты), предпочтительно моноэфир жирной кислоты и полиоксиэтиленсорбитана, диэфир жирной кислоты и полиоксиэтиленсорбитана или триэфир жирной кислоты и полиоксиэтиленсорбитана; например, моно- и триэфиры лауриновой, пальмитиновой, стеариловой и олеиновой кислот, а именно тип, известный под 30 названием "полисорбат" и коммерчески доступный под торговой маркой "Твин", включая Твин[®] 20 [монолаурат полиоксиэтилен(20)сорбитана], Твин[®] 21 [монолаурат полиоксиэтилен(4)сорбитана], Твин[®] 40 [монопальмитат полиоксиэтилен(20)сорбитана], Твин[®] 60 [моностеарат полиоксиэтилен(20)сорбитана], Твин[®] 65 [тристеарат

где n представляет собой целое число от 6 до 500, предпочтительно от 7 до 250, предпочтительнее от 8 до 100, еще предпочтительнее от 9 до 75, еще предпочтительнее от 10 до 50, даже еще предпочтительнее от 11 до 30, наиболее предпочтительно от 12 до 25 и, в частности, от 13 до 20; и

5 где m представляет собой целое число от 6 до 28; предпочтительнее от 6 до 26, еще предпочтительнее от 8 до 24, еще предпочтительнее от 10 до 22, даже еще предпочтительнее от 12 до 20, наиболее предпочтительно от 14 до 18 и, в частности 16;

10 - сложные эфиры спирта жирного ряда и полиоксиэтилена, например, макрогола цетостеариловый эфир, макрогола лауриловый эфир, макрогола олеиловый эфир, макрогола стеариловый эфир;

- блок-сополимеры полиоксипропилена и полиоксиэтилена (полоксамеры);

- сложные эфиры жирной кислоты и сахарозы, например, дистеарат сахарозы, диолеат сахарозы, дипальмитат сахарозы, моностеарат сахарозы, моноолеат сахарозы, монопальмитат сахарозы, мономирилат сахарозы и монолаурат сахарозы;

15 - сложные эфиры жирных кислот и полиглицерина, например, полиглицерил олеат;

- сложные эфиры полиоксиэтилена и альфа-токоферилсукцината, например, D-альфа-токоферил-ПЭГ-1000-сукцинат (ТПГС);

20 - полигликолизированные триглицериды, а именно типы, известные и коммерчески доступные под торговыми марками "Гелюцир 44/14", "Гелюцир 50/13 и "Labrasol";

- продукты реакции природного или гидрогенизированного касторового масла и окиси этилена, а именно различные жидкие поверхностно-активные вещества, известные и коммерчески доступные под торговой маркой "Кремофор"; и

25 - частичные сложные эфиры жирных кислот и многоатомных спиртов, а именно сложные эфиры жирных кислот и глицерина, например, моно- и триэфиры лауриновой, пальмитиновой, стеариловой и олеиновой кислот, например, глицерил моностеарат, глицерил моноолеат, например, глицерил моноолеат 40, известный и коммерчески доступный под торговой маркой "Pecol"; глицерил дибегенат, глицерил дистеарат, глицерил моноолеат; этиленгликоль моностеарат,

30 этиленгликоль монопальмитостеарат, пентаэритритол моностеарат.

[62] Особенно предпочтительными вспомогательными веществами этого класса, которые содержатся в фармацевтической композиции по изобретению, являются неионогенные вспомогательные вещества, характеризующиеся гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ) по меньшей мере 8, в частности, неионогенное

вспомогательное вещество, характеризующееся величиной ГЛБ по меньшей мере 9, в частности, неионогенные вспомогательные вещества, характеризующиеся величиной ГЛБ в диапазоне от 12 до 15.

5 [63] В предпочтительном варианте реализации изобретения содержание вспомогательного вещества составляет по меньшей мере 0,001 % мас. или по меньшей мере 0,005 % мас., предпочтительнее по меньшей мере 0,01 % мас. или по меньшей мере 0,05 % мас., еще предпочтительнее по меньшей мере 0,1 % мас., по меньшей мере 0,2 % мас. или по меньшей мере 0,3 % мас., еще предпочтительнее по меньшей мере 0,4 % мас., по меньшей мере 0,5 % мас. или по меньшей мере 0,6 % мас., и, в частности, по 10 меньшей мере 0,7 % мас., по меньшей мере 0,8 % мас., по меньшей мере 0,9 % мас. или по меньшей мере 1,0 % мас. от общей массы фармацевтической композиции.

[64] В предпочтительном варианте реализации изобретения вспомогательное вещество представляет собой антиоксидант. Предпочтительные антиоксиданты 15 включают, но не ограничиваются ими, аскорбиновую кислоту, бутилированный гидроксанизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), соли аскорбиновой кислоты, монотиоглицерин, фосфористую кислоту, витамин С, витамин Е и их производные, бензоат конефирилового спирта, нордигидрогваяретовую кислоту, сложные эфиры галловой кислоты, бисульфит натрия; особенно предпочтительными являются витамин Е и его производные.

20 [65] В предпочтительном варианте реализации изобретения вспомогательное вещество представляет собой производное витамина Е, т.е., содержит остаток витамина Е, который предпочтительно присоединен к другому остатку, не принадлежащему природному витамину Е. Предпочтительно, указанный остаток представляет собой остаток полиэтиленгликоля, который ковалентно присоединен к остатку витамина Е 25 через сукцинат. Производные витамина Е (диэфиры янтарной кислоты) этого типа также известны как полиэтиленгликольсукцинат витамина Е, который представляет собой особенно предпочтительное вспомогательное вещество по изобретению.

[66] Полиэтиленгликольсукцинат витамина Е представляет собой пример 30 вспомогательного вещества по изобретению, которое представляет собой поверхностно-активное вещество, имеющее антиоксидантные свойства (т.е., в альтернативном варианте рассматривается как антиоксидант, имеющий амфифильные свойства).

[67] Концентрация вспомогательного вещества, как правило, зависит от целевой концентрации АФИ в фармацевтической композиции.

[68] В предпочтительных вариантах реализации изобретения содержание вспомогательного вещества, предпочтительно полиэтиленгликольсукцината витамина Е, составляет по меньшей мере 0,01 % мас. или по меньшей мере 0,05 % мас., или по меньшей мере 0,1 % мас. или по меньшей мере 0,2 % мас., или по меньшей мере 0,3 % мас., или по меньшей мере 0,4 % мас., или по меньшей мере 0,5 % мас., или по меньшей мере 0,6 % мас., или по меньшей мере 0,7 % мас., или по меньшей мере 0,8 % мас., или по меньшей мере 0,9 % мас., или по меньшей мере 1,0 % мас., или по меньшей мере 1,1 % мас., или по меньшей мере 1,2 % мас., или по меньшей мере 1,3 % мас., или по меньшей мере 1,4 % мас. или по меньшей мере 1,5 % мас.; в каждом случае от общей массы композиции.

[69] В предпочтительных вариантах реализации изобретения содержание вспомогательного вещества, предпочтительно полиэтиленгликольсукцината витамина Е, составляет не более 5,0 % мас., или не более 4,5 % мас., или не более 4,0 % мас., или не более 3,9 % мас., или не более 3,8 % мас., или не более 3,7 % мас., или не более 3,6 % мас., или не более 3,5 % мас., или не более 3,4 % мас., или не более 3,3 % мас., или не более 3,2 % мас., или не более 3,1 % мас., или не более 3,0 % мас., или не более 2,9 % мас., или не более 2,8 % мас., или не более 2,7 % мас., или не более 2,6 % мас. или не более 2,5 % мас.

[70] Предпочтительно, содержание вспомогательного вещества, предпочтительно полиэтиленгликольсукцината витамина Е, находится в диапазоне от 0,1 до 5,0 % мас., предпочтительно от 0,5 до 4,0 % мас., предпочтительнее от 1,0 до 3,0 % мас.; в каждом случае от общей массы композиции.

[71] Фармацевтическая композиция по изобретению содержит дополнительные фармацевтические вспомогательные материалы, которые традиционно применяются при приготовлении водных фармацевтических композиций и известны специалистам в данной области техники, а именно изотонизирующие средства, консерванты, загустители, хелатирующие средства и т.п.

[72] Предпочтительно, композиция не содержит какого-либо консерванта. Для целей описания "консервант" предпочтительно относится к любому материалу, который обычно вводят в фармацевтические композиции с целью их защиты от микробиологического разрушения или роста микроорганизмов. В этом отношении рост микроорганизмов, как правило, играет ключевую роль, т.е., консервант служит основной цели избежать микробиологического загрязнения. В качестве побочного аспекта он также необходим, чтобы избежать любого влияния микробов на активные

ингредиенты и вспомогательные вещества, соответственно, т.е., чтобы избежать микробиологического разрушения.

[73] Типичные примеры консервантов включают хлорид бензалкония, бензетония хлорид, бензойную кислоту, бензоат натрия, бензиловый спирт, бронопол, цетримид, цетилпиридиния хлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлорксиленол, крезол, этиловый спирт, глицерин, гексэтидин, имидомочевину, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенолртути, пропиленгликоль, пропионат натрия, тимеросал, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен, изобутилпарабен, бензилпарабен, сорбиновую кислоту и сорбат калия.

[74] Предпочтительно, фармацевтическая композиция по изобретению в основном состоит из

- воды;

- АФИ;

- буфера, предпочтительно полученного из фосфорной кислоты;

- вспомогательного вещества, предпочтительно витамина Е сукцината полиэтиленгликоля; и

- необязательно газов, которые растворены в жидкости.

[75] Фармацевтическая композиция по изобретению предпочтительно характеризуется стабильностью при хранении по меньшей мере 6 месяцев согласно руководствам ICH, предпочтительно версии, действительной в 2017 году.

[76] Общепринятое ускоренное испытание на определение устойчивости лекарственного средства по руководствам ICH и FDA относится к хранению фармацевтической композиции, содержащей лекарственное средство (например, в таре или упаковке для нее). Согласно руководствам ICH так называемое ускоренное испытание в период хранения для фармацевтической композиции проводится при 40 ± 2 °C и $75 \% \text{ОВ} \pm 5 \%$ в течение минимального периода времени 6 месяцев. Дополнительно, так называемое длительное испытание в период хранения для фармацевтической композиции проводится при 25 ± 2 °C и при не менее чем $60 \% \text{ОВ} \pm 5 \%$ в течение минимального периода времени 12 месяцев. В том случае, если удовлетворены все критерии для условий ускоренного испытания при хранении и длительного испытания при хранении в течение 6-месячного периода, длительное испытание при хранении можно сократить до 6 месяцев и соответствующие данные удвоить для получения расчетных данных для 12-месячного периода.

[77] Во время хранения образцы фармацевтической композиции отбирают через определенные промежутки времени и анализируют на предмет содержания лекарственного средства, присутствия примесей и, если необходимо, других параметров. Согласно руководствам ИСН степень чистоты лекарственного средства во
5 всех образцах должна быть $\geq 98\%$, содержание лекарственного средства должно быть 95-105 % (руководство FDA:90-110 %).

[78] В предпочтительном варианте реализации изобретения после хранения фармацевтической композиции в течение 6 месяцев в условиях длительного хранения (25 °С и 60 % относительной влажности) в герметичной стеклянной таре разрушение
10 АФИ не превышает 2,0 %, предпочтительнее 1,5 %, еще предпочтительнее 1,0 % и наиболее предпочтительно 0,5 %.

[79] В другом предпочтительном варианте реализации изобретения после хранения фармацевтической композиции в течение 6 месяцев в условиях ускоренного хранения (40 °С и 75 % относительной влажности) в герметичной стеклянной таре разрушение
15 АФИ не превышает 4 %, предпочтительнее 3 %, еще предпочтительнее 2 %, еще предпочтительнее 1 % и наиболее предпочтительно 0,5 %.

[80] Другой аспект изобретения относится к фармацевтической композиции по изобретению, описанной выше, для применения при устранении нарушений или симптомов, связанных с интерстициальным циститом, особенно для применения при
20 лечении синдрома болезненного мочевого пузыря. В этом отношении, изобретение также относится к применению АФИ для производства водной фармацевтической композиции по изобретению, описанной выше, для применения при устранении нарушений или симптомов, связанных с интерстициальным циститом, особенно для применения при лечении синдрома болезненного мочевого пузыря. Дополнительно,
25 изобретение также относится к способу устранения нарушений или симптомов, связанных с интерстициальным циститом, особенно для лечения синдрома болезненного мочевого пузыря, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, водной фармацевтической композиции по изобретению, описанной выше.

[81] Другой аспект изобретения относится к *цис-(E)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'*-тетрагидро-*N,N*-диметил-2'-(1-оксо-3-фенил-2-пропенил)-спиро[циклогексан-1,1'[1H]-пиридо[3,4-*b*]индол]-4-амину или его физиологически приемлемой соли, или к
30 фармацевтической композиции, содержащей *цис-(E)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'*-тетрагидро-*N,N*-диметил-2'-(1-оксо-3-фенил-2-пропенил)-спиро[циклогексан-1,1'[1H]-пиридо[3,4-*b*]индол]-4-амин или его физиологически приемлемую соль; в обоих

случаях для применения при устранении нарушений или симптомов, связанных с интерстициальным циститом, особенно для применения при лечении синдрома болезненного мочевого пузыря.

5 [82] Предпочтительно, фармацевтическую композицию по изобретению вводят местно, предпочтительно внутрипузырно.

[83] Предпочтительно, фармацевтическую композицию по изобретению вводят один раз в день или реже, например, дважды в неделю или один раз в неделю.

[84] Другой аспект изобретения относится к таре, содержащей водную фармацевтическую композицию по изобретению, описанную выше.

10 [85] Предпочтительно, тара представляет собой тару из бесцветного стекла или тару из янтарного стекла, которая в обоих случаях может быть покрыта алюминиевой фольгой.

[86] Другой аспект изобретения относится к способу получения водной фармацевтической композиции по изобретению, описанной выше, включающему этапы

15 (а) получение предварительной смеси путем смешивания АФИ со вспомогательным веществом при повышенной температуре; и

(б) смешивание предварительной смеси, полученной на этапе (а) с водной композицией, необязательно содержащей буфер, тем самым получая фармацевтическую композицию.

20 [87] Предпочтительно, этап (а) выполняют при температуре выше температуры плавления вспомогательного вещества, следовательно, предварительная смесь представляет собой расплав. Предпочтительно, температура находится в диапазоне от 50 °С до 80 °С, предпочтительнее в диапазоне от 55 °С до 75 °С, еще предпочтительнее в диапазоне от 60 °С до 70 °С.

25 [88] Предпочтительно, на этапе (а) АФИ применяют в микронизированной форме. Неожиданно было обнаружено, что при получении водной фармацевтической композиции по изобретению в промышленном масштабе удовлетворительных результатов в удовлетворительные временные рамки достигают, если применяют АФИ в микронизированной форме и готовят предварительную смесь, предпочтительно
30 расплав, путем смешивания АФИ со вспомогательным веществом при повышенной температуре, и следующего добавления водного буфера в указанную предварительную смесь.

[89] Предпочтительно, АФИ характеризуется распределением частиц по размеру, которое характеризуется

- величиной d10 не более 20 мкм, предпочтительно не более 15 мкм, предпочтительнее не более 10 мкм, еще предпочтительнее не более 5,0 мкм; и/или

- величиной d50 не более 50 мкм, предпочтительно не более 30 мкм, предпочтительнее не более 10 мкм, еще предпочтительнее не более 5,0 мкм; и/или

5 - величиной d90 не более 100 мкм, предпочтительно не более 50 мкм, предпочтительнее не более 25 мкм, еще предпочтительнее не более 10 мкм.

[90] Предпочтительно, АФИ характеризуется распределением частиц по размеру, которое характеризуется

10 - величиной d10 в диапазоне от 0,15 мкм до 1,05 мкм, предпочтительно в диапазоне от 0,30 мкм до 0,90 мкм, предпочтительнее в диапазоне от 0,45 мкм до 0,75 мкм; и/или

- величиной d50 в диапазоне от 0,30 мкм до 2,10 мкм, предпочтительно в диапазоне от 0,60 мкм до 1,80 мкм, предпочтительнее в диапазоне от 0,90 мкм до 1,50 мкм; и/или

- величиной d90 в диапазоне от 0,50 мкм до 4,00 мкм, предпочтительно в диапазоне от 1,00 мкм до 3,50 мкм, предпочтительнее в диапазоне от 1,50 мкм до 3,00 мкм.

15 [91] Подходящие способы определения распределения частиц по размеру известны специалистам в данной области техники. Предпочтительно, распределение частиц по размерам определяют лазерной дифракцией, предпочтительно с помощью анализатора размера частиц Малверна, например, Malvern Mastersizer 3000, который предпочтительно работает в сухом режиме.

20 [92] Предпочтительно, способ по изобретению включает дополнительные этапы (в) упаковки фармацевтической композиции, полученной на этапе (б) в тару; и (г) необязательно, автоклавной обработки тары, содержащей фармацевтическую композицию.

25 [93] Предпочтительно, все этапы способа по изобретению выполняют в стерильных условиях.

[94] Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, но не должны истолковываться как ограничивающие его объем:

Пример 1:- солюбилизирующее действие различных вспомогательных веществ в двух разных буферах при рН 4,5

30 [95] Растворимость АФИ оценивают в разных буферах вместе с разными вспомогательными веществами. Партии, содержащие разное количество немикронизированного АФИ (т.е., 1 мг, 4 мг, 10 мг или 15 мг) в 100 г буфера изготавливают с целью получить насыщенные растворы. Выбирают два разных буфера (цитратный буфер и фосфатный буфер). С точки зрения достаточной растворимости и

переносимости конечной композиции величину pH устанавливают на 4,5. С целью улучшения плохой растворимости АФИ в буферные системы вводят вспомогательные вещества, усиливающие растворимость, в диапазоне концентраций от 0,1 до 2 % мас.

пропиленгликоль
ПЭГ 400
лауромакрогол-32-глицериды (Гелюцир® 44/14)
ПЭГ-8-каприловые/каприновые триглицериды Лабрасол®)
ПЭГ-40-гидрогенизированное касторовое масло (Кремофор® RH 40)
эфиры ПОЭ и 12-гидроксистеариновой кислоты (Солютол® HS 15)
d-альфа-токоферил-ПЭГ-1000-сукцинат (витамин E ТПГС)
полисорбат 80 (Твин® 80)
лаурилсульфат натрия (ЛСН)

- 5 [96] Сначала, готовят буферы согласно Евр.Фарм. После доведения pH соответствующее вспомогательное вещество растворяют в буфере. Во вспомогательное вещество, содержащее буфер (т.е., 100 г), добавляют 1 мг АФИ и перемешивают. Если АФИ полностью растворяется, добавляют следующие 9 мг до конечного количества в 10 мг АФИ в 100 мг смеси буфер/вспомогательное вещество. Полученную смесь, которая содержит 1 мг или 10 мг АФИ, соответственно, перемешивают в течение ночи перед фильтрованием сквозь фильтр 0,45 мкм и анализом. Изготовлены следующие композиции и получены следующие величины растворимости:

10

буфер pH 4,5	вспомогательное вещество [1 % мас.]	[мг АФИ в 100 г буфера]	Растворимость АФИ [мкг/мл]	Общее количество примесей [% (пл/пл)]
цитратный	Кремофор® ОВ 40	1 мг	7,18	0,92
	ЛСН		79,52	5,52
	Солютол® HS 15		7,95	0,53
	Твин® 80		7,93	1,1
	ЛСН	10 мг	8,19	3,47
	Гелюцир® 44/14		34,88	25,91
	Лабрасол®		12,08	19,81
	Пропиленгликоль		0	0
	ПЭГ 400		0	0
	витамин E ТПГС		76,39	5,71
фосфатный	Кремофор® ОВ 40	1 мг	7,67	0,2
	Твин® 80		8,91	0,52
	Солютол® HS 15		6,71	0,2
	ЛСН		1,68	22,55
	Гелюцир® 44/14		53,54	17,48

буфер pH 4,5	вспомогательное вещество [1 % мас.]	[мг АФИ в 100 г буфера]	Растворимость АФИ [мкг/мл]	Общее количество примесей [% (пл/пл)]
	Лабрасол®		45,8	5,91
	Пропиленгликоль		0,04	38,22
	ПЭГ 400		0,83	11,7
	витамин Е ТПГС	10 мг	255,69	1,87

[97] На Фиг. 1 изображены растворимость и примеси в АФИ в присутствии вспомогательных веществ, улучшающих растворимость, в цитратном буфере. На Фиг. 2 изображены растворимость и примеси в АФИ в присутствии вспомогательных веществ, улучшающих растворимость, в фосфатном буфере.

[98] Из вышеприведенных данных становится очевидным, что АФИ проявляет хорошую растворимость в присутствии ЛСН (в цитратном буфере), Лабрасола®, витамина Е ТПГС и Гелюцира® 44/14, хотя количество примесей в нем увеличивается в присутствии Гелюцира® 44/14. АФИ проявляет хорошую растворимость в цитратном буфере в присутствии ЛСН, Гелюцира® 44/14, Лабрасола® и витамина Е ТПГС. В фосфатном буфере хорошая растворимость наблюдается для Гелюцира® 44/14, Labrasol® и витамина Е ТПГС. Количество примесей в АФИ, по-видимому, возрастает при более высокой растворимости.

[99] В связи с достаточным солюбилизующим действием и более низкими уровнями примесей, в качестве поверхностно-активных веществ для дальнейших экспериментов выбирают витамин Е ТПГС, ЛСН (только цитратный буфер) и Лабрасол® (только фосфатный буфер). Витамин Е ТПГС характеризуется величиной ГЛБ около 13, ЛСН характеризуется величиной ГЛБ около 40 и Лабрасол® характеризуется величиной ГЛБ около 14.

Пример 2 - светостойкость:

[100] Поскольку предварительные исследования показали, что светочувствительность является возможной причиной разрушения АФИ и поскольку АФИ перемешивали в течение нескольких часов для достижения достаточной солюбилизации, дополнительно исследуется устойчивость АФИ в течение этого этапа. Процесс перемешивания исследуют в зависимости от трех разных классов светонепроницаемости: Перемешивание в течение 24 ч в

- таре из бесцветного стекла,
- таре из янтарного стекла и
- таре из бесцветного стекла, покрытой алюминиевой фольгой.

[101] В качестве наполнителей выбирают цитратный буфер, содержащий ЛСН или витамин Е ТПГС, и фосфатный буфер, содержащий Лабрасол® или витамин Е ТПГС. Композиции содержат 10 мг АФИ в 100 г буфера и их перемешивают в течение 48 ч перед фильтрованием и анализом (дополнительный отбор образцов после 24 ч).

5 [102] На Фиг. 3 изображены результаты анализа устойчивости в цитратном буфере и ЛСН или витамине Е ТПГС в зависимости от светонепроницаемости. На Фиг. 1 изображена степень чистоты в цитратном буфере и ЛСН или витамине Е ТПГС в зависимости от светонепроницаемости.

10 [103] На Фиг. 5 изображены результаты анализа устойчивости в фосфатном буфере и Лабрасоле® или витамине Е ТПГС в зависимости от светонепроницаемости. На Фиг. 6 изображена степень чистоты в фосфатном буфере и Лабрасоле® или витамине Е ТПГС в зависимости от светонепроницаемости.

15 [104] Из данных, изображенных на Фиг. 3-6, становится очевидным, что во всех случаях светозащищенные образцы (янтарное стекло и покрытое бесцветное стекло) дают превосходные профили содержания основного вещества и степени чистоты. Не замечено никакой существенной разницы между темным стеклом и покрытым бесцветным стеклом, что указывает на отсутствие общей несовместимости АФИ с темным стеклом. Применение цитратного буфера дает достаточные результаты по содержанию основного вещества и чистоте в комбинации с ЛСН и витамином Е ТПГС при защите от света (Фиг. 3 и Фиг. 4). Однако, АФИ показывает существенное
20 снижение содержания основного вещества при перемешивании в фосфатном буфере и Лабрасоле® – даже при защите от света (Фиг. 5). Напротив, фосфатный буфер в комбинации с витамином Е ТПГС дает достаточные результаты по содержанию основного вещества и чистоте без существенного разрушения при отсутствии защиты
25 от света (Фиг. 5 и Фиг. 6).

Пример 3:- Стабильность после автоклавной обработки:

30 [105] Эксперименты с автоклавной обработкой проводятся с целью оценки устойчивости АФИ в определенных буферных системах и вспомогательных веществах. В качестве первичной упаковки выбирают бесцветное стекло, покрытое алюминиевой фольгой, поскольку оно обеспечивает достаточную светонепроницаемость для материала и ожидается, что оно обеспечивает меньший риск взаимодействия с темным стеклом. Партии подвергают автоклавной обработке при 121 °С и 2 Бар в течение 20 мин, затем проводят анализ примесного состава.

[106] На Фиг. 7 изображены примеси в цитратном буфере и ЛСН или витамине Е ТПГС, а также в фосфатном буфере и Лабрасоле® или витамине Е ТПГС после автоклавной обработки.

5 [107] Из данных, изображенных на Фиг. 7, становится очевидным, что автоклавная обработка приводит в сильному разрушению АФИ (общее количество всех примесей находится в диапазоне от 13 % (пл/пл) до 76 % (пл/пл)), причем самое сильное разрушение наблюдается в цитратном буфере и ЛСН, и причем АФИ проявляет самое слабое разрушение в фосфатном буфере и витамине Е ТПГС.

10 Пример 4 - растворимость и стабильность АФИ в зависимости от концентрации поверхностно-активного вещества:

[108] С целью предотвращения слишком высоких концентраций поверхностно-активных веществ, которые могут иметь раздражающее или токсическое действие после местного введения в мочевой пузырь, оценивают более низкие концентрации. Изготавливают новые партии АФИ в цитратном и фосфатном буфере. Для цитратного 15 буфера выбирают ЛСН и витамин Е ТПГС, а для фосфатного буфера - Лабрасол® и витамин Е ТПГС, в концентрации 0,5 % и 0,25 %, каждый. Композиции перемешивают в течение ночи перед фильтрованием и анализом.

[109] На Фиг. 8 изображены результаты по содержанию основного вещества и примесей в цитратном буфере, 0,25 и 0,5 % ЛСН и витамина Е ТПГС, для каждого. На 20 Фиг. 9 изображены результаты по содержанию основного вещества и примесей в фосфатном буфере, 0,25 и 0,5 % Лабрасола® и витамина Е ТПГС, для каждого.

[110] Из данных, изображенных на Фиг. 8 и 9, становится очевидным, что наблюдается существенное увеличение содержания основного вещества - АФИ, которое зависит от концентрации поверхностно-активного вещества, для обоих 25 буферов и всех исследованных поверхностно-активных веществ. Напротив, количество примесей является более низким при более высоких концентрациях поверхностно-активных веществ. Комбинация фосфатного буфера и 0,50 % витамина Е ТПГС приводит к наиболее высокому содержанию основного вещества и наиболее низкому количеству примесей.

30 Пример 5 - растворимость и стабильность АФИ в зависимости от концентрации поверхностно-активного вещества и влияние аскорбиновой кислоты как антиоксиданта:

[111] Для дополнительной оценки минимальной концентрации поверхностно-активного вещества, необходимого для достаточного растворения АФИ, изготавливают несколько партий. С позиции профилей растворимости и устойчивости АФИ,

выбирают цитратный буфер и ЛСН, и фосфатный буфер и витамин Е ТПГС. Концентрации поверхностно-активных веществ изменяют в четыре разных этапа (0,1 %, 0,25 %, 0,5 % и 1,0 %). Дополнительно, оценивают влияние 1 % аскорбиновой кислоты как антиоксиданта, поскольку примеси в АФИ связаны с окислительным разрушением. Изготовленные партии перемешивают перед анализом в течение шести дней при защите от света.

5
10 [112] На Фиг. 10 изображены результаты по содержанию основного вещества и примесей в цитратном буфере и ЛСН (0,1 %, 0,25 %, 0,5 % и 1,0 %) в присутствии и отсутствии аскорбиновой кислоты. На Фиг. 11 изображен рН в цитратном буфере и ЛСН (0,1 %, 0,25 %, 0,5 % и 1,0 %) в присутствии и отсутствии аскорбиновой кислоты (+++ = очень мутный; ++ = мутный; - = прозрачный; (*) = желтый цвет).

15 [113] На Фиг. 12 изображены результаты по содержанию основного вещества и примесей в фосфатном буфере и витамине Е ТПГС (0,1 %, 0,25 %, 0,5 % и 1,0 %) в присутствии и отсутствии аскорбиновой кислоты. На Фиг. 13 изображен рН в фосфатном буфере и витамине Е ТПГС (0,1 %, 0,25 %, 0,5 % и 1,0 %) в присутствии и отсутствии аскорбиновой кислоты (+ = слегка мутный; - = прозрачный; (“) = видимые кристаллы).

20 [114] Из данных, изображенных на Фиг. 10-13, становится очевидным, что снова наблюдается увеличение содержания основного вещества, которое зависит от концентрации поверхностно-активного вещества, при одновременном уменьшении количества примесей в АФИ для обеих комбинаций буфер / поверхностно-активное вещество (Фиг. 10 и Фиг. 12). Препараты, содержащие 1 % аскорбиновой кислоты, показывают уменьшение их величин рН (Фиг. 11 и Фиг. 13), причем очень небольшой сдвиг получают в цитратном буфере/ЛСН (рН от 4,6 до 4,2) и более сильный в фосфатном буфере/витамина Е ТПГС (рН от 4,7 до 3,0). Препараты, содержащие 1 % аскорбиновой кислоты, не дают существенного преимущества для примесного состава исследованных композиций, в то время как содержание основного вещества - АФИ, увеличивается в фосфатном буфере в присутствии аскорбиновой кислоты, что вероятно вызвано более низким рН композиций.

30 [115] Также, композиции, содержащие цитратный буфер и более низкие концентрации ЛСН (0,1 % и 0,25 %) выглядят мутными (в присутствии и отсутствии аскорбиновой кислоты), а все комбинации композиций в цитратном буфере, ЛСН и аскорбиновой кислоте дают композиции с желтым цветом. Наблюдаемое более низкое содержание основного вещества при более низких концентрациях поверхностно-активного

вещества вероятно является результатом более низкой растворимости АФИ, поскольку эти композиции выглядят мутными или кристаллы АФИ макроскопически видимы (Фиг. 11 и Фиг. 13).

5 [116] АФИ в фосфатном буфере и 0,5 % и 1 % витамина Е ТПГС имеет очень низкие уровни примесей, даже в кислых условиях (Фиг. 12).

Пример 6 - кратковременная стабильность АФИ в присутствии и отсутствии аскорбиновой кислоты:

10 [117] Композиции, содержащие фосфатный буфер и витамин Е ТПГС исследуют на кратковременную стабильность. Целью является оценка возможного преимущества от антиоксидативного действия, которое обеспечивается присутствием аскорбиновой кислоты. Композиции, которые перемешивали в течение шести дней, перемешивают еще 15 дней при защите от света, что дает общий период перемешивания 21 день. Образцы анализируют (содержание основного вещества и примесей) после 14 и 21 дня (дополнительно к $t = 6$ дней). Внешний вид и величины рН оценивают после 14 дней.

15 [118] На Фиг. 14 изображена кратковременная стабильность АФИ в фосфатном буфере и 0,5 % и 1 % витамина Е ТПГС в присутствии и отсутствии аскорбиновой кислоты; содержание основного вещества на $t = 6, 14$ и 21 день. На Фиг. 15 изображена кратковременная стабильность АФИ в фосфатном буфере и 0,5 % и 1 % витамина Е ТПГС в присутствии и отсутствии аскорбиновой кислоты; примеси на $t = 6, 14$ и 21
20 день. На Фиг.16 изображена кратковременная стабильность АФИ в фосфатном буфере и 0,5 % и 1 % витамина Е ТПГС в присутствии и отсутствии аскорбиновой кислоты; рН и внешний вид на $t = 6, 14$ и 21 день (- = прозрачный; *) = желтый цвет).

[119] Как изображено на Фиг. 14 и Фиг. 15 и для содержания основного вещества, и для количества примесей в АФИ видимого влияния аскорбиновой кислоты в течение
25 периода времени в 21 день не наблюдается. Величины рН также остаются постоянными, в то время как происходит слабое потускнение желтого цвета в препаратах, содержащих аскорбиновую кислоту (Фиг. 16).

Пример 7 - влияние аскорбиновой кислоты на рН:

30 [120] После добавления аскорбиновой кислоты в качестве антиоксиданта, наблюдается сдвиг рН и, следовательно, различия в растворимости АФИ (см. Фиг. 12 и Фиг. 13). С целью исследования влияния аскорбиновой кислоты на содержание основного вещества и степень чистоты композиций в зависимости от рН изготавливают новые партии, для которых величины рН доводят до определенного значения (рН 3, 5 и 7) перед растворением АФИ и перемешиванием в течение ночи. Дополнительно к

беззамедлительному измерению содержания основного вещества и примесей, величины рН измеряют после одного дня.

5 [121] На Фиг. 17 изображены результаты по содержанию основного вещества, примесей и рН АФИ в фосфатном буфере и 0,5 % витамина Е ТПГС в присутствии и отсутствии аскорбиновой кислоты.

10 [122] Из данных, изображенных на Фиг. 17, становится очевидным, что добавление аскорбиновой кислоты к композициям приводит к понижению рН, что требует регулирования рН с целью сохранения определенной величины рН. Поскольку растворимость АФИ является зависимой от рН, результаты по содержанию основного вещества, а также примесей, были выше для более низких величин рН (Фиг. 17). Считается, что более высокие значения примесей являются результатом возможной нестабильности АФИ в кислых условиях. рН 5 выбирают в качестве величины для дальнейших исследований, поскольку оно дает хорошее сочетание растворимости и стабильности АФИ.

15 Пример 8 - оценка влияния насыщения азота на стойкость АФИ к окислению:

[123] Оценивают возможное благоприятное влияние насыщения азотом во время производства и хранения. Отобранные композиции изготавливают путем растворения АФИ посредством перемешивания в течение 24 ч и хранят после обработки с/без азота при 25 °С или 6 °С в течение до 28 дней.

20 [124] На Фиг. 18 изображена блок-схема для оценки влияния насыщения азотом.

25 [125] Изготовленные партии состоят из фосфатного буфера и витамина Е ТПГС и их дополнительно сравнивают с композициями, содержащими 1 % аскорбиновой кислоты. Применяется 0,01 % мас., 0,02 % мас. или 0,04 % мас. АФИ. Композиции насыщают АФИ, причем 10 мг, 20 мг или 40 мг растворяют в 100 г буфера, содержащего 0,5 % мас., 1 % мас. или 2 % мас. витамина Е ТПГС, соответственно. Композиции переносят в полистироловые бутылки и хранят при 25 °С или 6 °С. Часть композиций обрабатывают азотом перед производством и насыщают азотом перед закупоркой (см. Фиг. 18). Композиции испытывают на содержание основного вещества и примесей в АФИ после производства, а также после 7, 14 и 28 дней.

30 [126] В следующей таблице приведены результаты по содержанию основного вещества в заготовленных композициях в отсутствии и присутствии азота (Аск.= аскорбиновая кислота; - = отсутствие; 1 % = присутствие; N₂ = азот; - = отсутствие; + = присутствие):

Витамин Е ТПГС	Аск.	N ₂	АФИ [%]	Содержание основного вещества [мкг/мл]						
				25 °С				6 °С		
				t = 0	t = 7д	t = 14д	t = 28д	t = 7д	t = 14д	t = 28д
0,5 %	1 %	-	0,01 %	66,81	65,66	65,27	61,46	66,21	66,54	66,15
		+		66,61	63,63	61,53	63,95	65,65	65,65	65,82
	-	-		50,22	50,56	50,23	50,36	50,43	50,71	50,27
		+		49,49	49,76	49,65	49,80	49,69	49,97	49,80
1 %	1 %	-	0,02 %	110,52	112,15	113,59	103,54	112,48	112,95	112,97
		+		110,99	107,03	106,77	93,34	109,93	110,67	110,25
	-	-		92,32	93,12	93,69	93,67	92,96	93,12	93,21
		+		93,15	93,61	93,28	93,95	93,47	93,72	93,93
2 %	1 %	-	0,04 %	218,96	222,30	213,85	197,06	222,15	226,12	225,09
		+		217,91	209,88	210,66	190,68	218,73	218,92	219,23
	-	-		212,92	214,19	213,44	215,45	214,61	214,30	214,68
		+		214,85	215,81	215,34	217,45	216,81	216,54	216,93

[127] В следующей таблице приведены результаты по степени чистоты в заготовленных композициях в отсутствии и присутствии азота (Аск.= аскорбиновая кислота; - = отсутствие; 1 % = присутствие; N₂ = азот; - = отсутствие; + = присутствие):

Витамин Е ТПГС	Аск.	N ₂	АФИ [%]	Примеси [% (пл/пл)]						
				25 °С				6 °С		
				t = 0	t = 7д	t = 14д	t = 28д	t = 7д	t = 14д	t = 28д
0,5 %	1 %	-	0,01 %	0,66	0,53	1,09	1,36	0,70	0,83	0,70
		+		0,58	1,00	1,74	1,82	0,65	29,21	0,70
	-	-		0,68	0,45	1,13	1,06	0,63	0,94	0,52
		+		0,71	0,36	1,19	0,87	0,73	0,83	0,54
1 %	1 %	-	0,02 %	0,55	1,01	1,05	1,63	0,67	0,96	0,91
		+		0,62	1,04	1,27	1,79	0,73	0,90	0,91
	-	-		0,63	0,74	1,01	0,80	0,66	0,82	1,15
		+		0,63	0,69	0,86	0,85	0,64	0,75	0,58
2 %	1 %	-	0,04 %	0,63	0,92	1,58	1,67	0,75	0,85	0,79
		+		0,62	1,22	1,08	1,54	0,72	0,95	0,68
	-	-		0,60	0,54	0,80	0,67	0,37	0,72	0,49
		+		0,58	0,57	0,82	0,72	0,53	0,71	0,46

5

[128] Данные вышеприведенных таблиц показывают, что растворимость АФИ зависит от концентрации поверхностно-активного вещества, следовательно, 0,5 % мас. витамина Е ТПГС приводит к самому низкому, а 2 % мас. - к самому высокому содержанию основного вещества. Композиции с 0,5 % мас. и 1 % мас. витамина Е ТПГС и аскорбиновой кислотой показывают немного более высокое содержание основного вещества, чем композиции без аскорбиновой кислоты, независимо от температуры хранения. Это может быть результатом немного пониженного рН в присутствии аскорбиновой кислоты, поскольку растворимость АФИ зависит от рН. Обработка азотом не дает видимого эффекта по отношению к содержанию АФИ, которое остается постоянным в течение исследуемого периода времени в 28 дней.

15

Однако, при температуре хранения 25 °С проявляется тенденция к увеличению примесного состава. Особенно, композиции, содержащие аскорбиновую кислоту, с 0,5 % мас. и 1 % мас. витамина Е ТПГС проявляют более сильное разрушение АФИ во времени, а композиции с 1 % мас. и 2 % мас. витамина Е ТПГС и без аскорбиновой кислоты остаются стабильными.

[129] Образование примесей остается относительно постоянным при 6 °С, причем не проявляется никакой разницы в присутствии и отсутствии аскорбиновой кислоты. При температуре хранения 6 °С общее количество всех примесей остается ниже 1 % (пл/пл) для всех композиций. Снова, обработка азотом не дает очевидного эффекта, независимо от температуры хранения.

Пример 9 - предварительное исследование стабильности:

[130] Определены две дозировки: 40 мкг/мл и 150 мкг/мл АФИ. Эти концентрации определены так, чтобы оставаться ниже 80 % от величин растворимости, полученных в предыдущих экспериментах. Чтобы добиться растворения АФИ применяют 0,5 % мас. и 2 % мас. витамина Е ТПГС для 40 мкг/мл и 150 мкг/мл АФИ, соответственно (24 ч перемешивание). Композиции обрабатывают азотом и хранят при 5 °С, 25 °С и 40 °С. Параллельно готовят композиции, содержащие 1 % мас. аскорбиновой кислоты, и хранят их только при 5 °С, поскольку предыдущие исследования показали отрицательное влияние на стабильность АФИ при 25 °С в комбинации с аскорбиновой кислотой (см. Фиг. 15).

[131] В следующей таблице приведены результаты по содержанию основного вещества для предварительного исследования стабильности для внутрипузырного раствора АФИ (Аск.= аскорбиновая кислота; - = отсутствие; н.о.= не определено):

Витамин Е ТПГС	АФИ [мкг/мл]	Аск.	Содержание основного вещества [% от заявленного содержания]									
			6 °С			25 °С			40 °С			
			t = 0	2 нед.	1 мес.	3 мес.	2 нед.	1 мес.	3 мес.	2 нед.	1 мес.	3 мес.
0,5 %	40	-	54,58	54,81	54,62	55,05	54,71	54,98	54,50	54,61	54,06	52,07
2 %	150	-	61,73	62,29	61,93	62,05	61,97	62,07	61,96	61,71	61,37	59,41
0,5 %	40	1 %	70,39	70,56	70,25	н.о.	н.о.			н.о.		
2 %	150	1 %	68,21	68,11	67,68							

[132] В следующей таблице приведены результаты по степени чистоты для предварительного исследования стабильности для внутрипузырного раствора АФИ (Аск.= аскорбиновая кислота; - = отсутствие; н.о.= не определено):

Витамин Е ТПГС	АФИ [мкг/мл]	Аск.	Примеси [% (пл/пл)]									
			6 °С			25 °С			40 °С			
			t = 0	2 нед.	1 мес.	3 мес.	2 нед.	1 мес.	3 мес.	2 нед.	1 мес.	3 мес.
0,5 %	40	-	0,55	0,08	0,58	0,69	0,97	0,86	1,42	1,04	1,78	4,94
2 %	150		0,44	0,49	0,72	0,72	0,68	1,00	1,37	1,16	1,84	4,09
0,5 %	40	1 %	0,57	0,57	1,00	н.о.	н.о.			н.о.		
2 %	150		0,68	0,68	1,16		н.о.			н.о.		

[133] Данные в вышеприведенных таблицах показывают, что содержание основного вещества для всех исследованных композиций остается стабильным в промежутке времени 3 месяца при хранении при 6 °С или 25 °С. Однако, содержание основного вещества значительно снижается при 40 °С. Тенденция к усилению разрушения АФИ наблюдается при 25 °С и является даже более отчетливой при 40 °С после трех месяцев.

[134] Вышеприведенные данные показывают, что вспомогательные вещества оказывают благоприятное, зависящее от концентрации, влияние на растворимость и стабильность АФИ, причем комбинация фосфатного буфера и витамина Е ТПГС дает наиболее перспективные результаты. Дополнительно, разрушение АФИ можно замедлять с помощью защиты от света во время изготовления и хранения композиций.

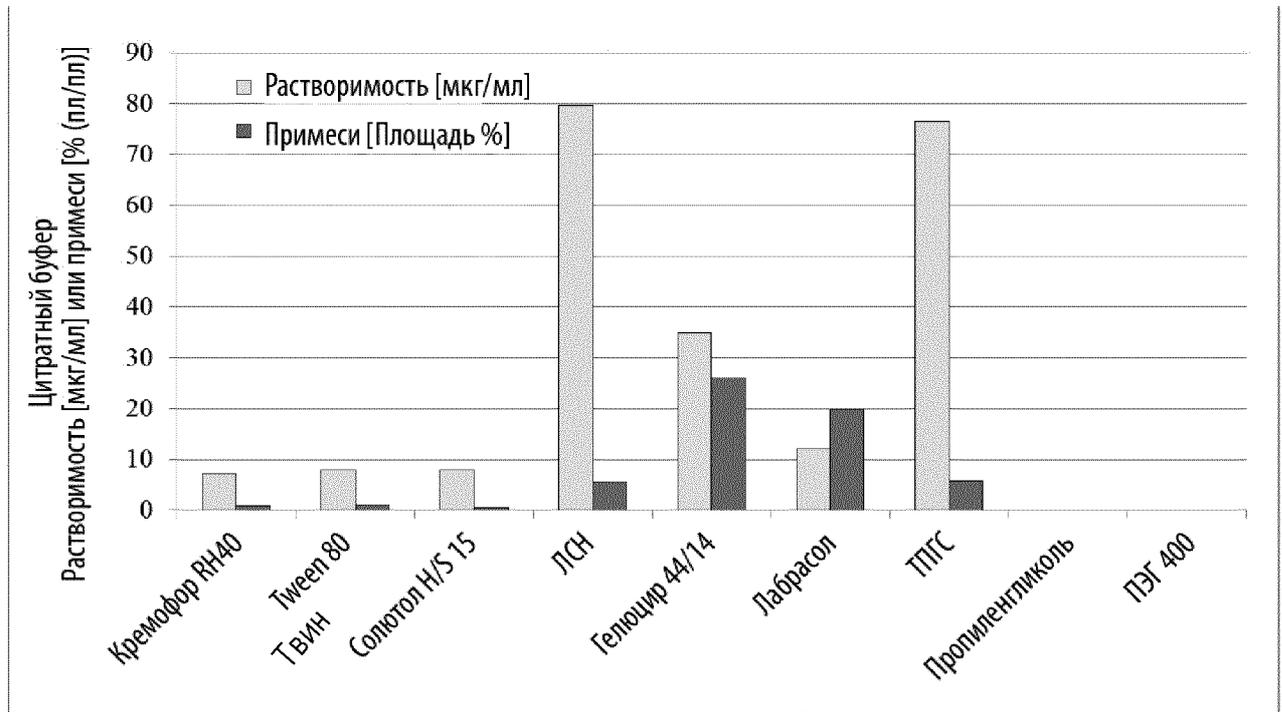
Применение аскорбиновой кислоты как антиоксиданта требует регулирования рН в связи с появлением сдвига рН в сторону более кислого рН и, дополнительно, приводит к отрицательному влиянию на стабильность при 25 °С. Применение азота как защитного газа не имеет видимого преимущества в течение периода хранения 3 месяца. Температура хранения 6 °С имеет благоприятное влияние на стабильность испытанных композиций.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

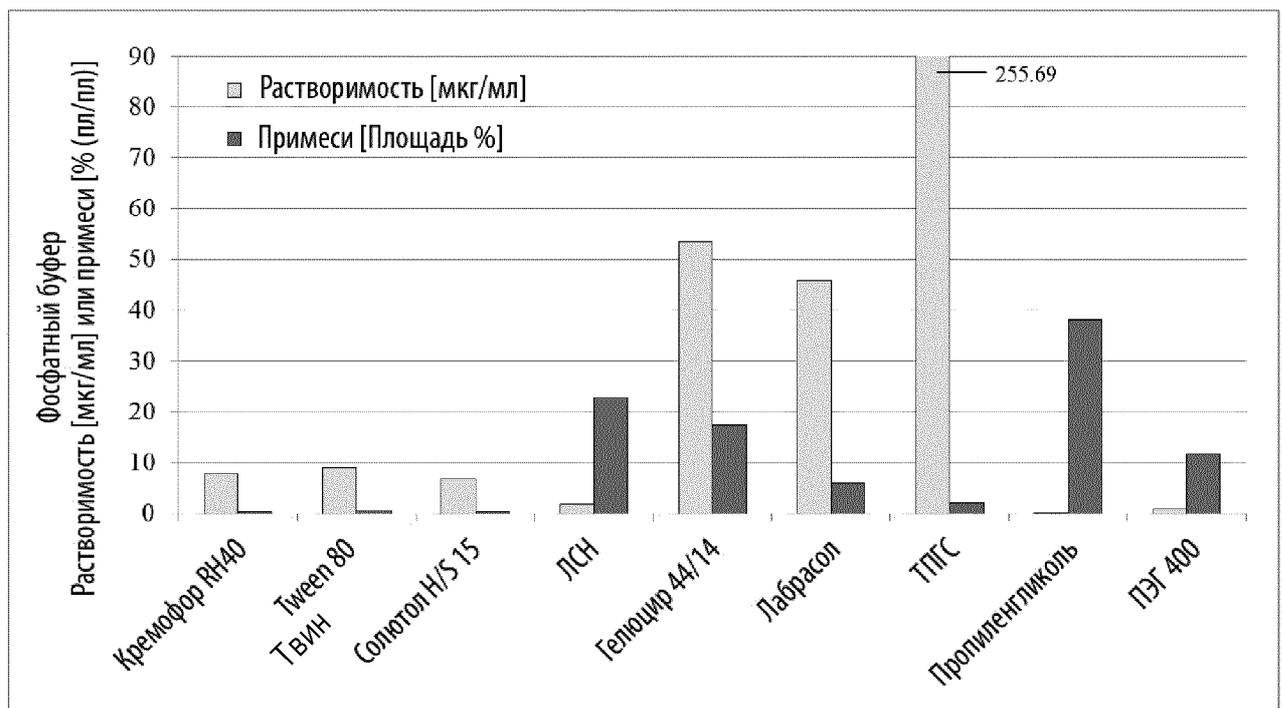
1. Водная фармацевтическая композиция, содержащая *цис*-(*E*)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидро-*N,N*-диметил-2'-(1-оксо-3-фенил-2-пропенил)-
5 спиро[циклогексан-1,1'[1H]-пиридо[3,4-*b*]индол]-4-амин или его физиологически приемлемую соль при концентрации по меньшей мере 5,0 мкг/мл.
2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что концентрация составляет по меньшей мере 20 мкг/мл, предпочтительно по меньшей мере 40 мкг/мл, предпочтительнее по
10 меньшей мере 80 мкг/мл. еще предпочтительнее по меньшей мере 120 мкг/мл.
3. Композиция по пп. 1 или 2, которая характеризуется рН в диапазоне от рН 2,0 до рН 12, предпочтительно от рН 2,5 до рН 8, предпочтительнее от рН 3,0 до рН 7,0, еще
15 предпочтительнее от рН 3,5 до рН 6,5.
4. Композиция по любому из предшествующих пунктов, которая содержит буфер, предпочтительно буфер, полученный из фосфорной кислоты.
5. Композиция по любому из предшествующих пунктов, которая содержит
20 вспомогательное вещество, выбранное из антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и поверхностно-активных веществ с антиоксидантными свойствами.
6. Композиция по п. 5, отличающаяся тем, что вспомогательное вещество
25 - является неионогенным; и/или
- характеризуется величиной ГЛБ в диапазоне от 9 до 18, предпочтительно от 10 до 17, предпочтительнее от 11 до 16, еще предпочтительнее от 12 до 15.
7. Композиция по пп. 5 или 6, отличающаяся тем, что вспомогательное вещество
30 содержит остаток полиэтиленгликоля.
8. Композиция по любому из пп. 5-7, отличающаяся тем, что вспомогательное вещество содержит остаток витамина Е.

9. Композиция по любому из пп. 5-8, отличающаяся тем, что вспомогательное вещество представляет собой полиэтиленгликольсукцинат витамина Е.
- 5 10. Композиция по любому из пп. 5-9, отличающаяся тем, что концентрация вспомогательного вещества находится в диапазоне от 0,1 до 5,0 % мас., предпочтительно от 0,5 до 4,0 % мас., предпочтительнее от 1,0 до 3,0 % мас.; в каждом случае от общей массы композиции.
- 10 11. Композиция по любому из предшествующих пунктов, которая содержит цис-(*E*)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидро-*N,N*-диметил-2'-(1-оксо-3-фенил-2-пропенил)-спиро[циклогексан-1,1'[1*H*]-пиридо[3,4-*b*]индол]-4-амин в виде его свободного основания.
- 15 12. Композиция по любому из предшествующих пунктов, которая характеризуется стабильностью при хранении по меньшей мере 6 месяцев.
13. Композиция по любому из предшествующих пунктов для применения при лечении синдрома болезненного мочевого пузыря.
- 20 14. Композиция для применения по п. 13, отличающаяся тем, что композиция вводится местно, предпочтительн внутривузырно.
- 25 15. Цис-(*E*)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидро-*N,N*-диметил-2'-(1-оксо-3-фенил-2-пропенил)-спиро[циклогексан-1,1'[1*H*]-пиридо[3,4-*b*]индол]-4-амин или его физиологически приемлемая соль для применения при лечении синдрома болезненного мочевого пузыря.

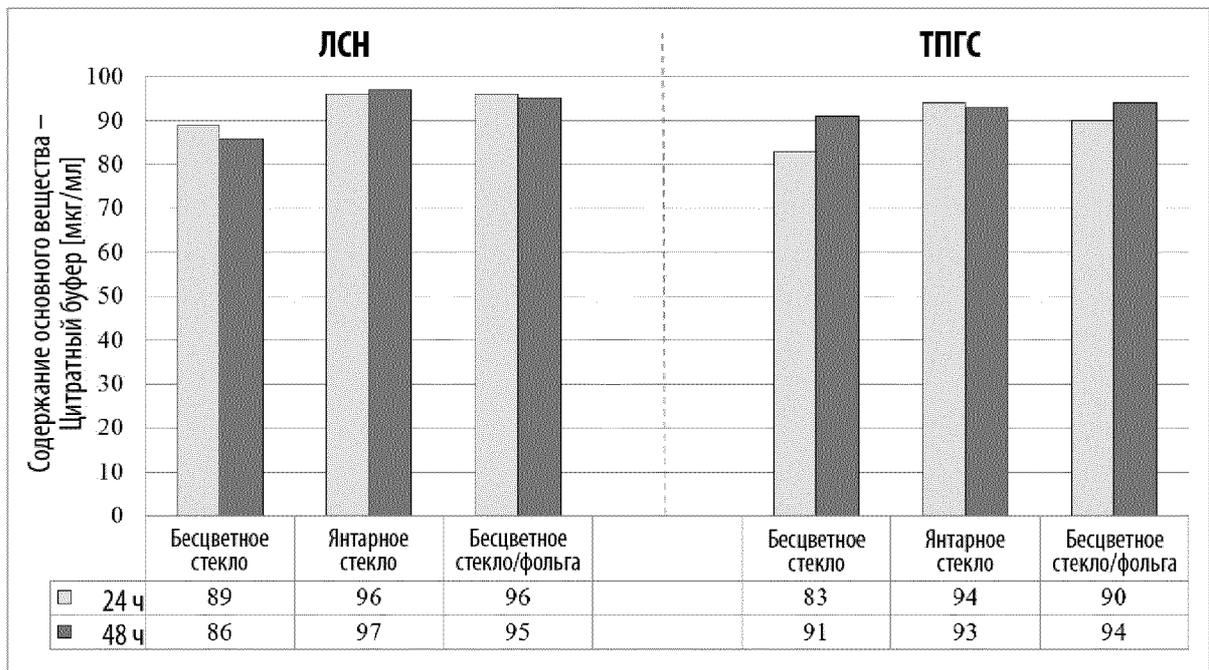
Фиг. 1



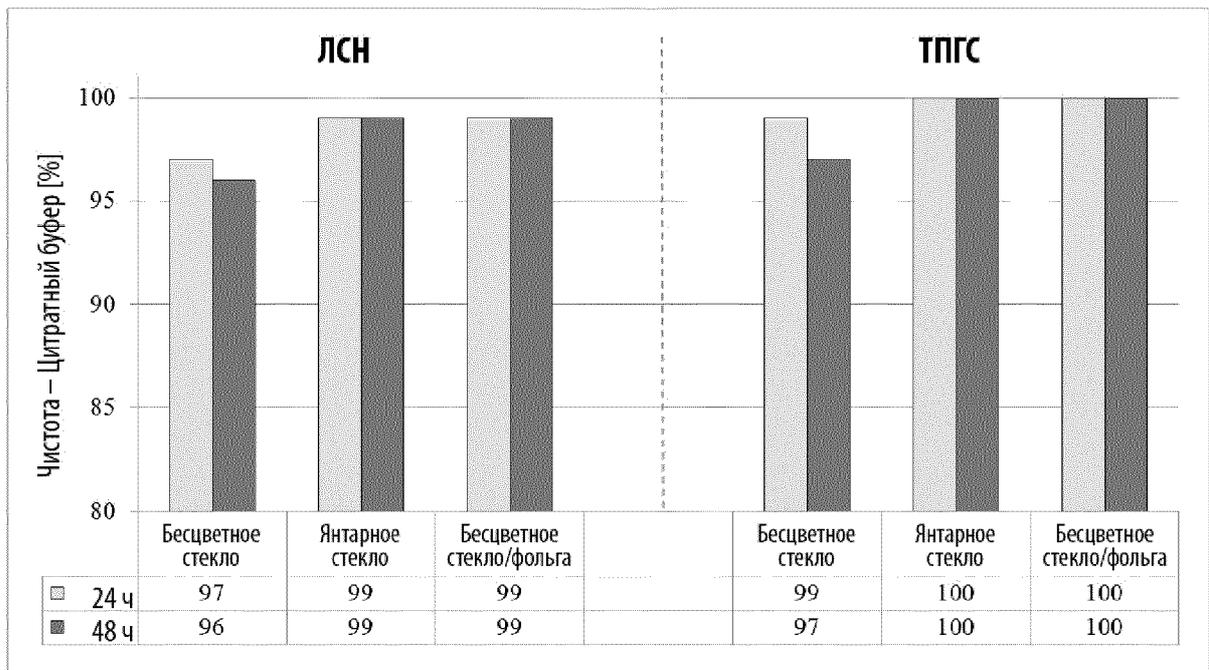
Фиг. 2



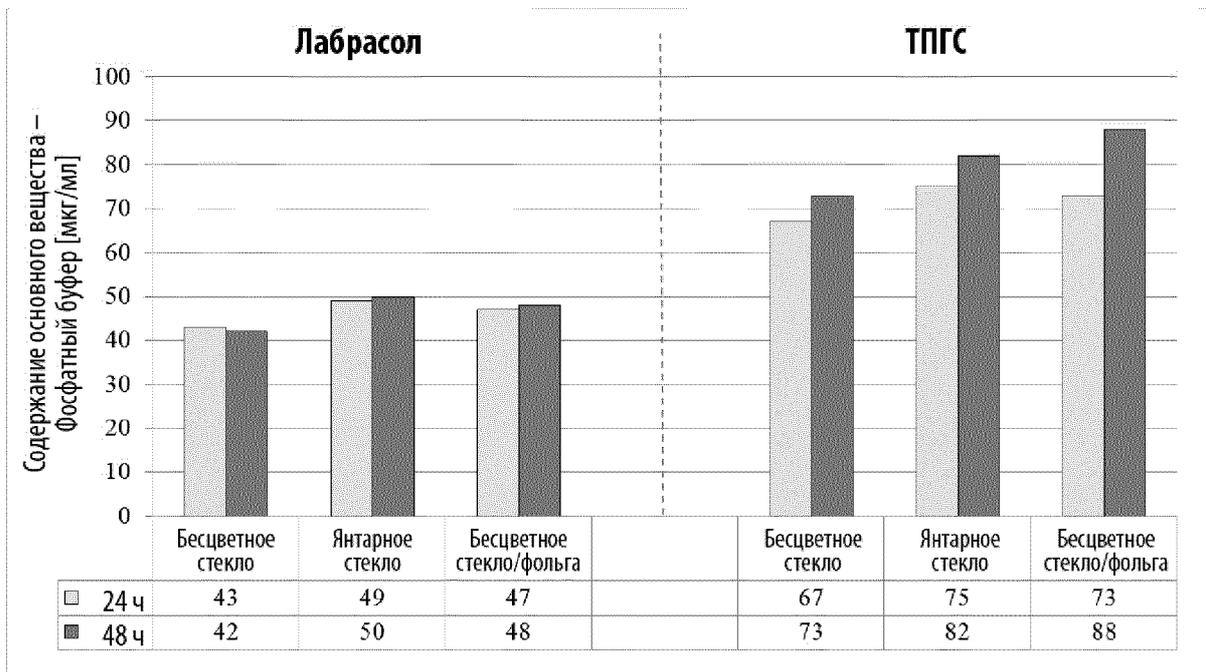
Фиг. 3



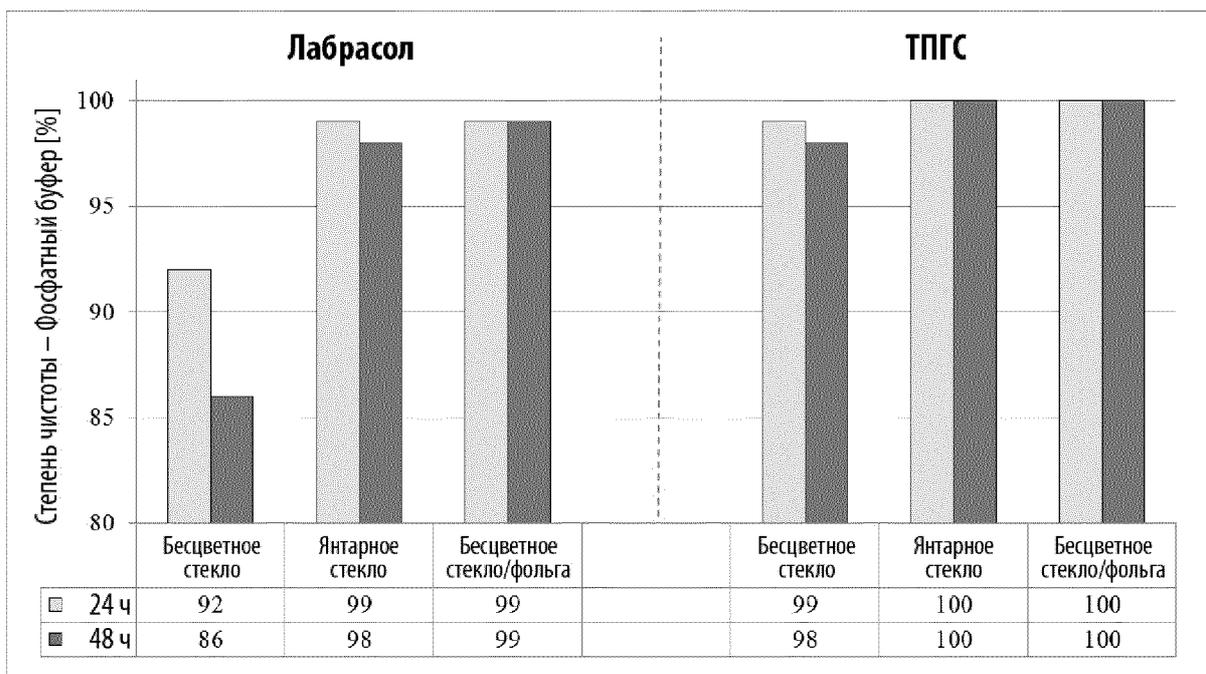
Фиг. 4



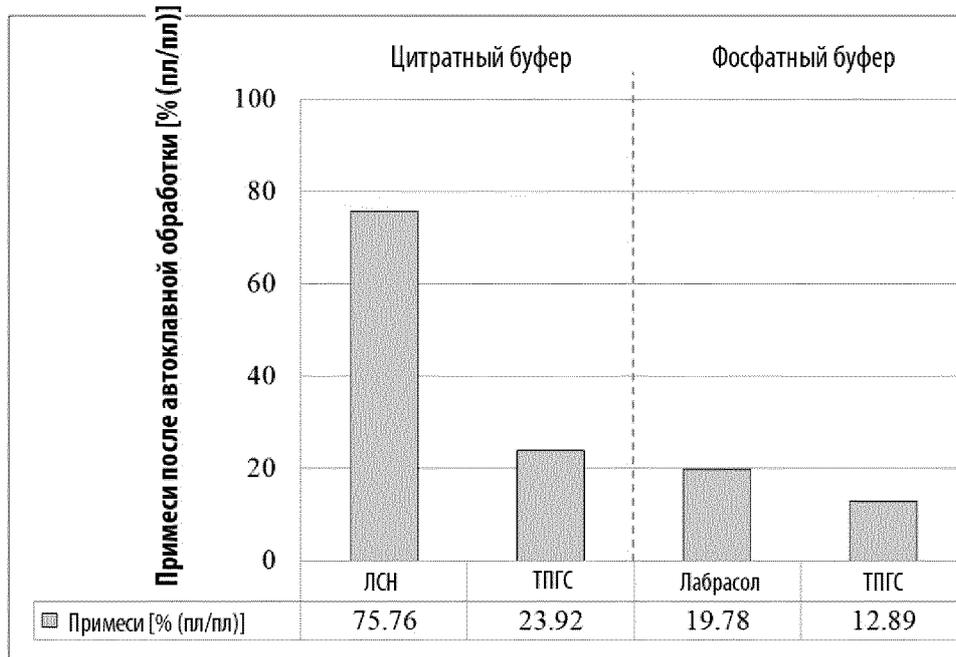
Фиг. 5



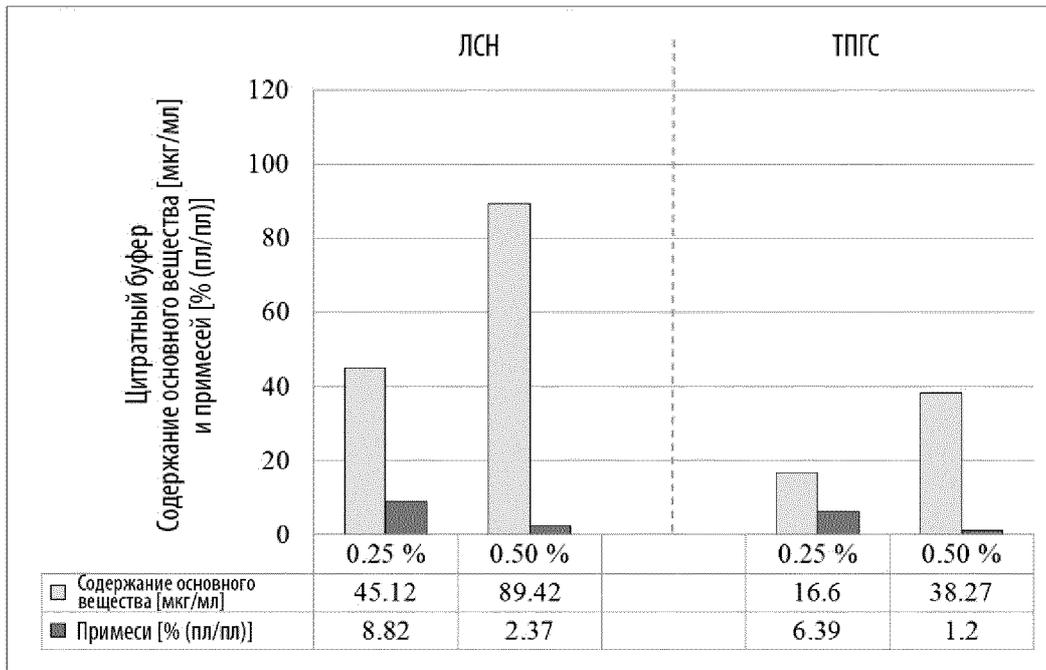
Фиг. 6



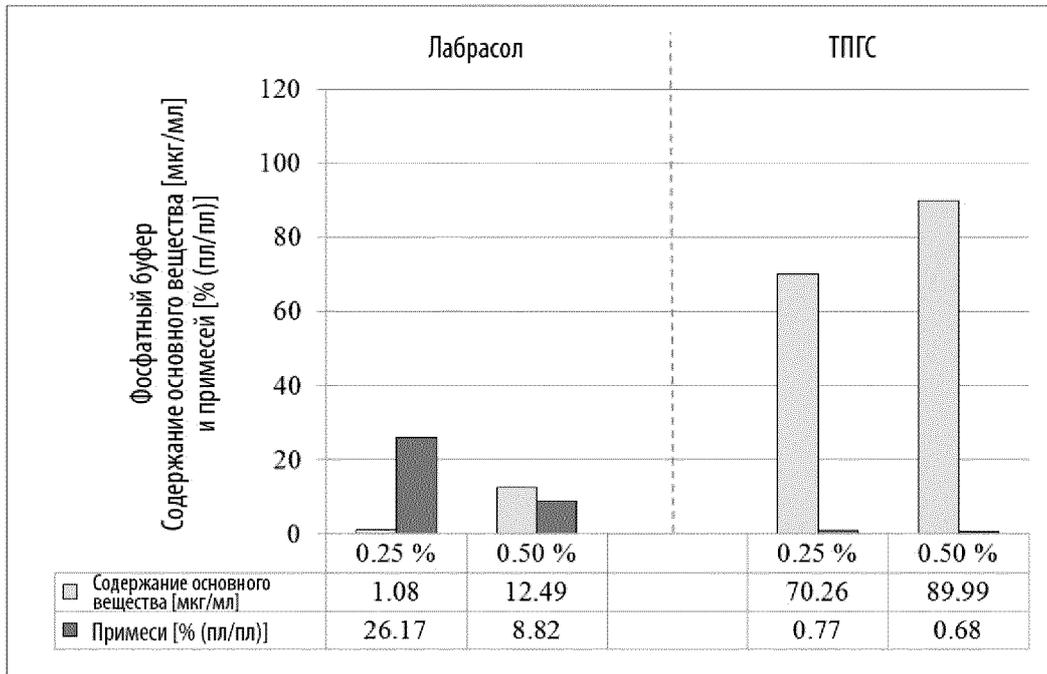
Фиг. 7



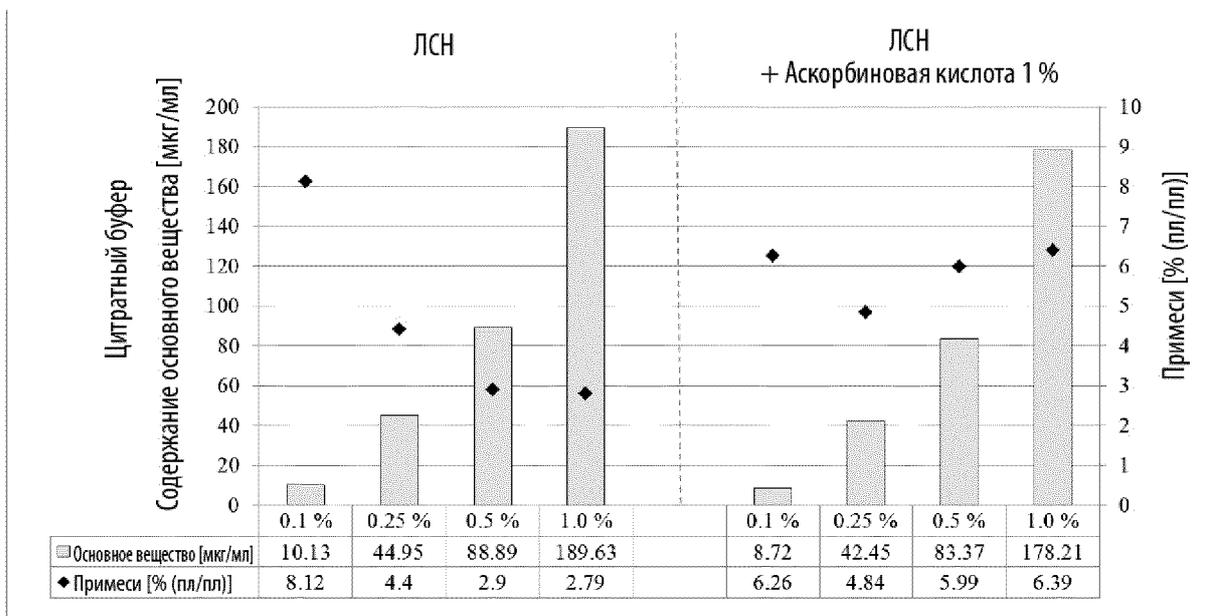
Фиг. 8



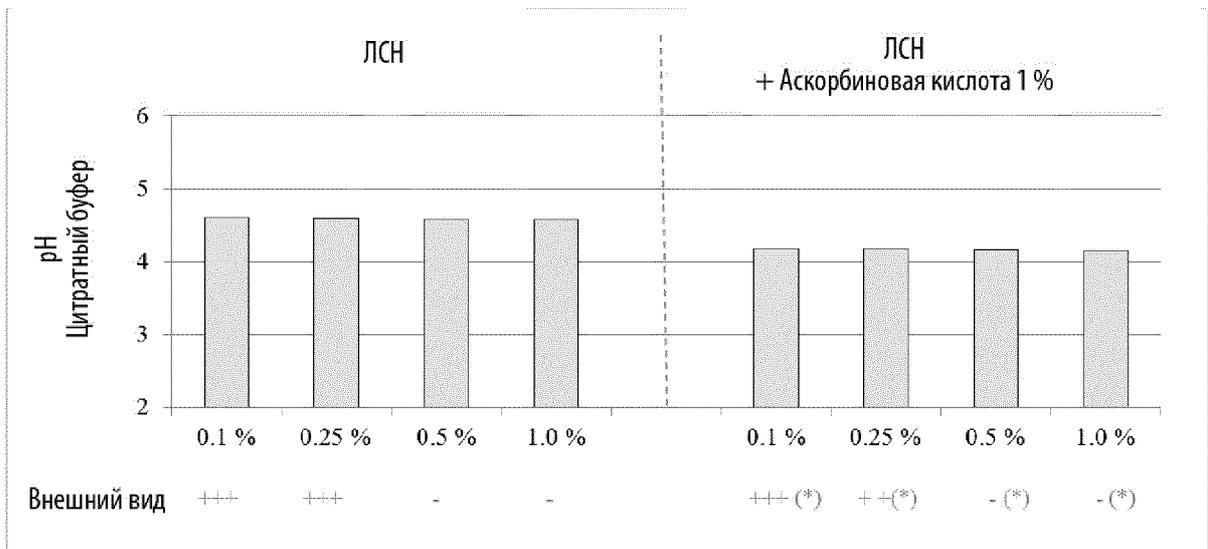
Фиг. 9



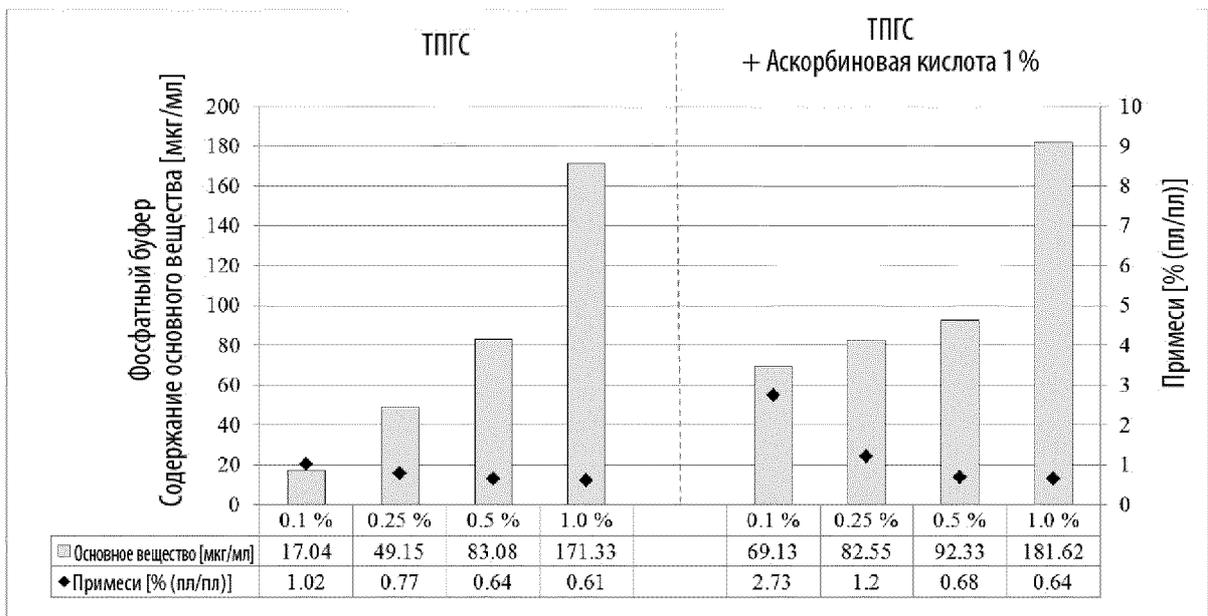
Фиг. 10



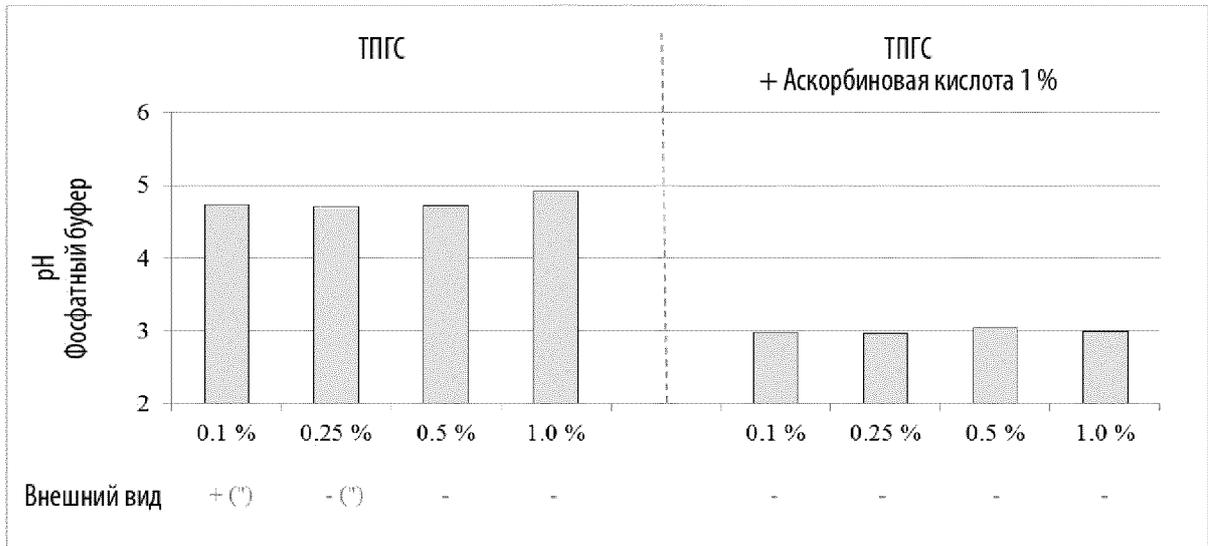
Фиг. 11



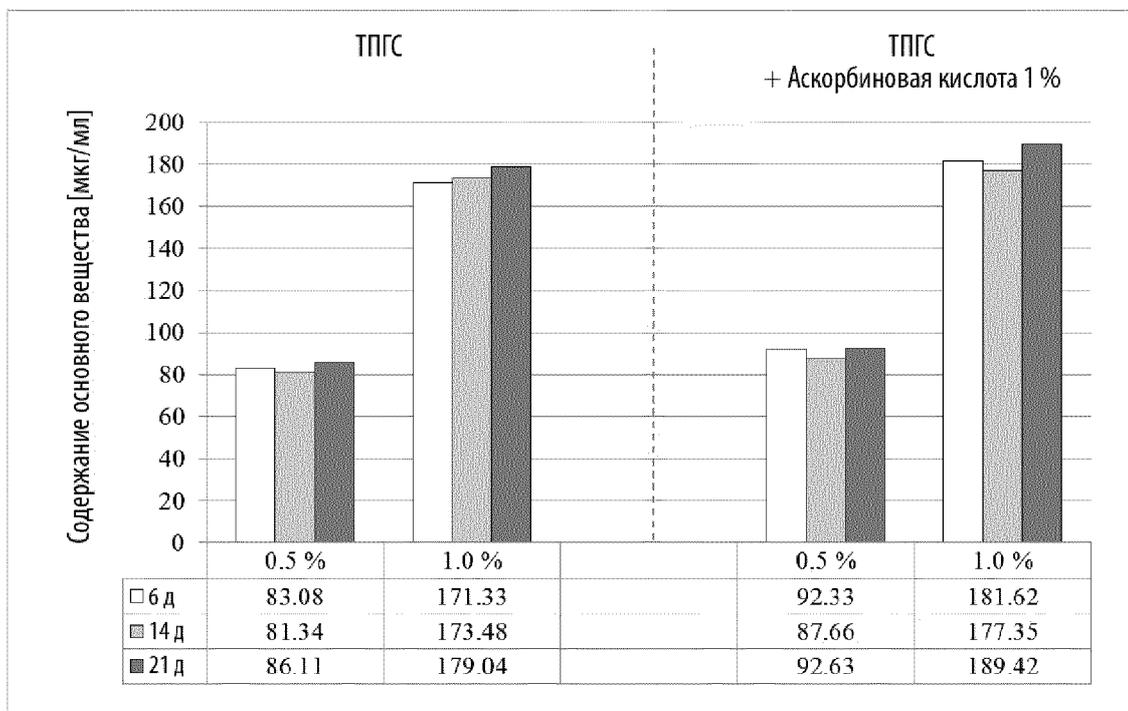
Фиг. 12



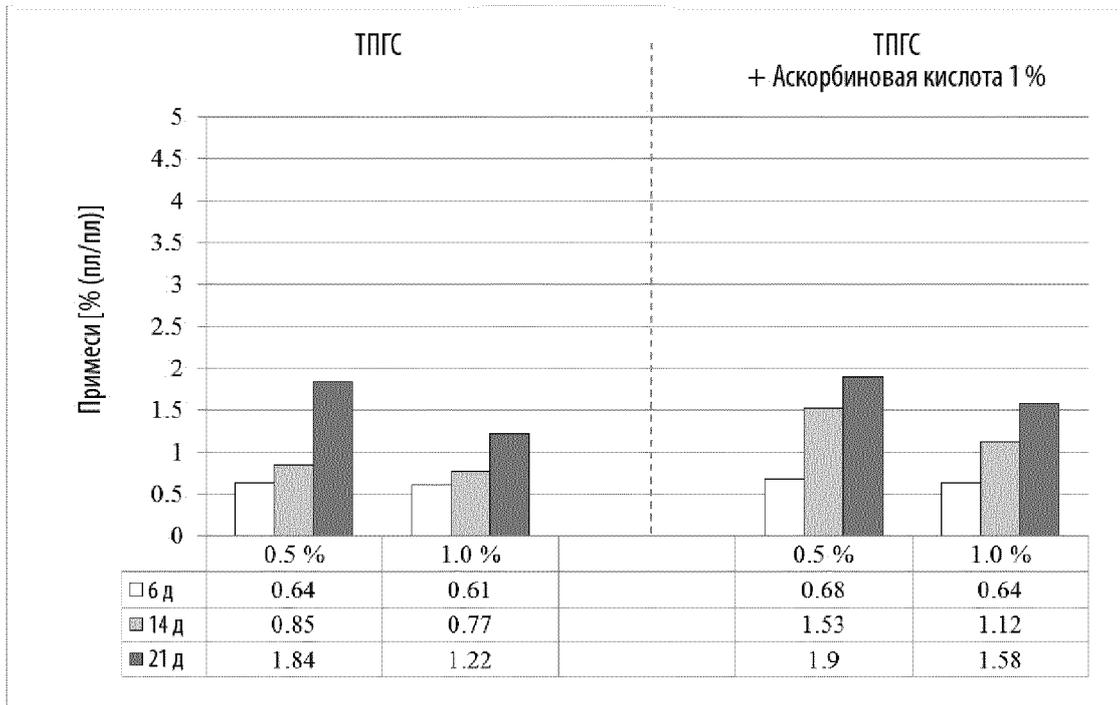
Фиг. 13



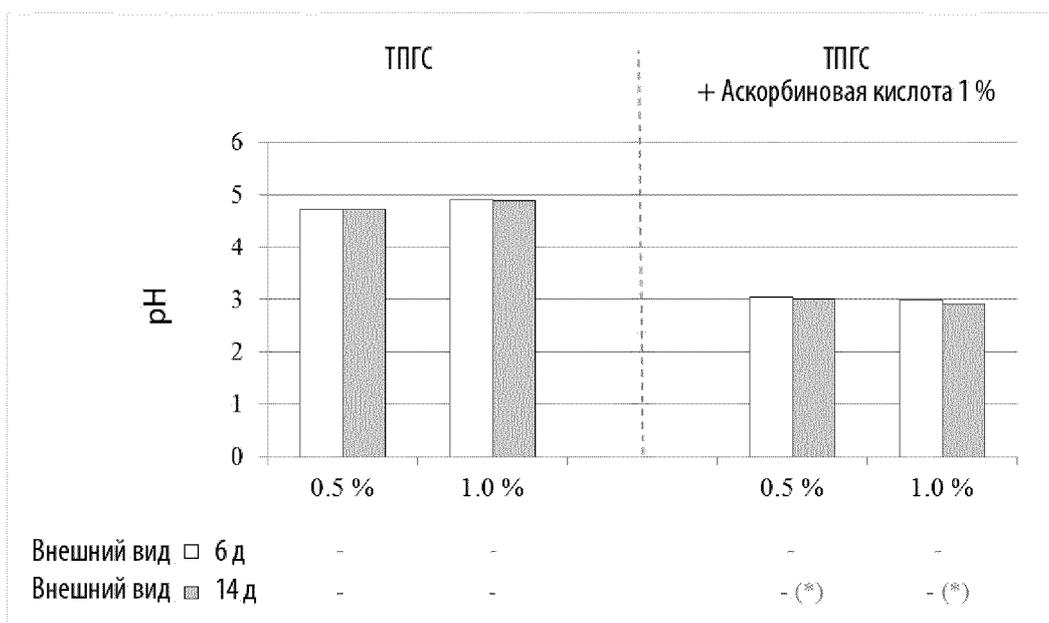
Фиг. 14



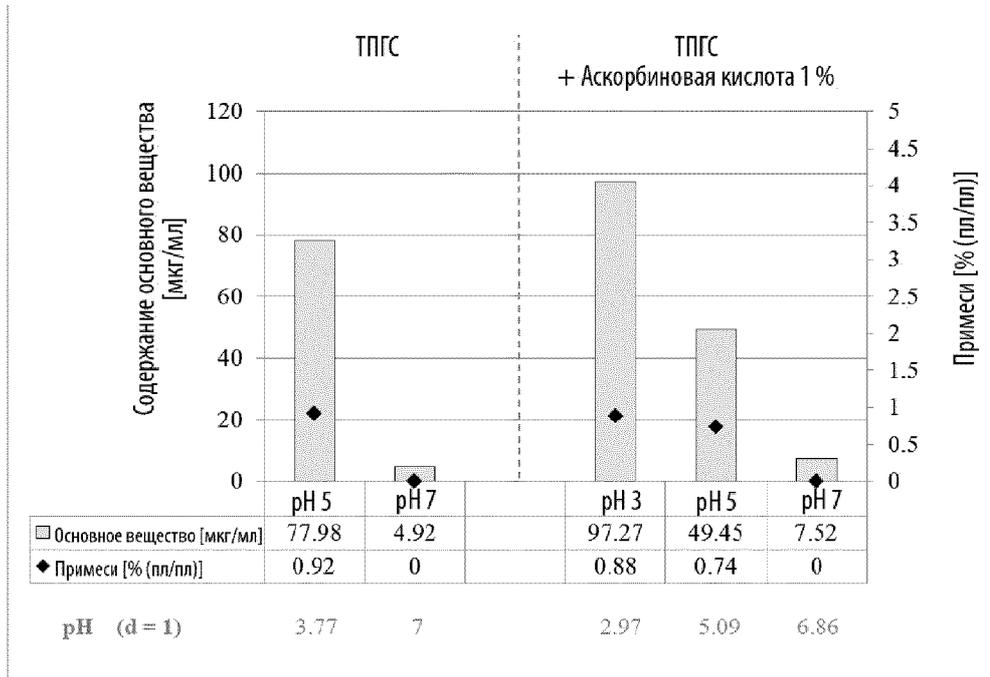
Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18

