

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091229** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.08.19

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.11.28

(54) **СТАБИЛЬНАЯ ЖИДКАЯ КОМПОЗИЦИЯ КЕТОПРОФЕНА, ЕГО СОЛЕЙ И ЭНАНТИОМЕРОВ**

(31) **17204585.8**

(32) **2017.11.30**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2018/082754**

(87) **WO 2019/105957 2019.06.06**

(71) Заявитель:

**АЦЪЕНДЕ КИМИКЕ РЫЮНИТЕ
АНДЖЕЛИНИ ФРАНЧЕСКО
А.К.Р.А.Ф. С.П.А. (IT)**

(72) Изобретатель:

**Д'Амико Данило, Маркитто
Леонардо, Раньи Лорелла, Донати
Лука, Руссо Винченцо (IT)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Жидкая фармацевтическая композиция для перорального введения, включающая комплекс кетопрофена, декскетопрофена или их солей, β -циклодекстрина и гидроксиалкиламина, обладающая хорошими вкусовыми характеристиками и улучшенной химико-физической и микробиологической стабильностью.

A1

202091229

202091229

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562708EA/026

СТАБИЛЬНАЯ ЖИДКАЯ КОМПОЗИЦИЯ КЕТОПРОФЕНА, ЕГО СОЛЕЙ И ЭНАНТИОМЕРОВ

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции для перорального введения, включающей комплекс кетопрофена, β -циклодекстрина и гидроксикалциамин, имеющей хорошие вкусовые характеристики и улучшенную химико-физическую и микробиологическую стабильность.

Предпосылки создания изобретения

Термин нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используется для обозначения группы молекул, способных обеспечивать комбинированное анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие.

Указанные эффекты обусловлены неселективным ингибированием изоферментов как циклооксигеназы-1 (COX-1), так и циклооксигеназы-2 (COX-2), которые катализируют образование простагландинов и тромбоксана из арахидоновой кислоты. Простагландины, среди прочего, действуют как сигнализирующие молекулы в процессе воспаления и гипералгезии и являются пусковыми механизмами для фебрильного ответа, изменяя частоту импульсов контролирующей терморегуляцию нейронов в гипоталамусе.

НПВП играют важную роль в лечении боли при острых и хронических заболеваниях, а также послеоперационной боли и, в более общем плане, во всех тех состояниях, при которых боль связана с воспалением.

Среди НПВП кетопрофен, соли кетопрофена, типично лизиновая соль, и декскетопрофен (правовращающий стереоизомер кетопрофена), типично тролетамоловая соль, являются одними из самых активных НПВП, относящихся к классу производных пропионовой кислоты, широко назначаемых и доступных в качестве безрецептурных лекарственных средств в нескольких странах. Он является сильнодействующим и высокоэффективным для облегчения боли при травматических, ортопедических и ревматических расстройствах как при острых, так и при хронических состояниях, а также для лечения лихорадки у детей и взрослых.

В дополнение к его эффектам на циклооксигеназу, кетопрофен также обратимо ингибирует липоксигеназу, которая опосредует превращение арахидоновой кислоты в лейкотриены, семейство эйкозаноидных медиаторов воспаления. Также было показано, что кетопрофен подавляет брадикинин, химический медиатор воспаления и боли, и предотвращает высвобождение лизосомальных ферментов, ответственных за опосредование разрушения тканей при воспалительных реакциях.

Перорально вводимый кетопрофен легко абсорбируется желудочно-кишечным трактом с максимальной концентрацией через 0,5-2 часа; он характеризуется коротким периодом полужизни (1-4 часа), он быстро метаболизируется в печени и его метаболиты выводятся с мочой, практически без биоаккумуляции (примерно 80% экскреции через 24

часа после перорального введения).

Интересно, что кетопрофен, как было показано, подобно другим НПВП имеет как периферические, так и центральные участки действия, быстро проходя через гематоэнцефалический барьер, благодаря своей жирорастворимости.

Все эти характерные особенности способствуют быстрому началу действия, гибкому дозированию и надежному профилю переносимости.

Однако кетопрофен также характеризуется плохой растворимостью и стабильностью в водных средах, с водорастворимостью 0,051 мг/мл при 22°C и рК_а 4,45. Эти характеристики, типичные для большинства НПВП, затрудняют формулирование кетопрофена в фармацевтические композиции, особенно в жидкие лекарственные формы. Действительно, кетопрофен, как и большинство НПВП, имеет химически воспринимаемый (раздражающий) эффект на полость рта, горло и глотку, а также имеет горький вкус. Кроме того, был описан горький вкус, возникающий из-за ингредиентов, используемых для растворения НПВП и/или уменьшения их раздражающего действия.

Эти проблемы пытаются решить в данной области техники, и было предложено несколько различных решений, например, в US 5895789, WO 99/52528, US 2012/0208887, WO 2004/05454, US 5183829 и WO 2007/112274.

Заявитель уже сталкивался с этими проблемами в заявке WO 2005/058276, в которой раскрыта фармацевтическая пероральная лекарственная форма, включающая НПВП и имеющая хорошие вкусовые характеристики. В композиции использовался трометамин для растворения лекарственного средства и для устранения химически воспринимаемого эффекта и глицин, витамин B6 их смесь, для удаления горького вкуса.

EP1974751 раскрывает фармацевтическую композицию, включающую НПВП, где солюбилизация и подавление химически воспринимаемого эффекта и горького вкуса достигаются с использованием β-циклодекстрина и трометамина. Подобная композиция раскрыта в WO 97/18245, конкретно для напроксена. Эти заявки на патент касаются проблемы маскировки горького вкуса и химически воспринимаемого эффекта НПВП, но не решают техническую проблему стабильности этих растворов в присутствии дополнительных ингредиентов, таких как консерванты.

Как описано, т.е. в вышеуказанных патентах и заявках на патенты, циклодекстрины широко используются для повышения водорастворимости и стабильности гидрофобных лекарственных средств, а также маскирующих вкус веществ.

Циклодекстрины представляют собой циклические олигосахариды, состоящие из α-D-глюкопиранозидных звеньев, связанных посредством α-(1,4) связей, образующих кольцо, и наиболее типичные состоят из 6 (α-циклодекстриновых), 7 (β-циклодекстриновых) или 8 (γ-циклодекстриновых) звеньев. Они характеризуются гидрофобной полостью и гидрофильной поверхностью, поэтому способны захватывать гостевую молекулу, вытесняя молекулы воды, присутствующие в полости, образуя комплекс включения.

Без привязки к конкретной теории циклодекстрины были описаны как

предлагающие полость для молекул, способных вписываться в нее. Однако под термином “комплекс” заявитель предполагает включение комплексов, в которых один компонент (хозяин) образует полость, содержащую пространства в форме длинных туннелей или каналов, в которых расположены молекулы второго (гость) химического соединения (комплексы включения), или просто комбинации различных компонентов, необходимых для маскировки горького вкуса и химически воспринимаемого эффекта, которые присутствуют в определенном молярном соотношении и которые способны решить техническую проблему, связанную с введением НПВП, и гарантировать химико-физическую и микробиологическую стабильность.

Комплексы по изобретению не связаны ковалентными связями, притяжение между различными молекулами обычно обусловлено Ван-дер-Ваальсовыми силами, а также гидрофобными и диполь-дипольными взаимодействиями. В случае комплексов включения, существуют пространственное, геометрически ограниченное соответствие между циклодекстрином и гостевой молекулой, при этом движущей силой является сродство гидрофобной гостевой молекулы к полости, а стабильность комплекса зависит от количества межмолекулярных взаимодействий между хозяином и гостем.

Несмотря на их широкое использование в качестве усилителей растворимости, циклодекстрины демонстрируют ограниченную водорастворимость, причем β -циклодекстрин является одним из наименее растворимых с растворимостью в воде 18 мг/мл. Такая плохая растворимость обусловлена главным образом меж- и внутримолекулярными водородными связями, образующимися между различными гидроксигруппами, присутствующими в молекуле. По этой причине было синтезировано несколько дериватизированных циклодекстринов с различными степенями ОН-замещения, чтобы адаптировать их свойства как с точки зрения водорастворимости, так и способности взаимодействовать с гостевыми молекулами.

Среди производных β -циклодекстрина гидроксипропил- β -циклодекстрин, аморфное гидрофильное производное, демонстрирует улучшенную водорастворимость (600 мг/мл), низкую токсичность и удовлетворительную комплексообразующую способность. Сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина (SBECD) также является производным β -циклодекстрина с улучшенной растворимостью.

Как уже говорилось, использование трометамин, гидроксиалкиламина, в сочетании с циклодекстрином для солюбилизации НПВП было раскрыто в EP1974751 и WO 97/18245. Трометамин способен стабилизировать комплекс включения между циклодекстрином и лекарственным средством с образованием тройного комплекса, где трометамин проявляет сильные межмолекулярные взаимодействия как с циклодекстрином, так и с лекарственным средством, усиливая не только растворимость лекарственного средства, но, в частности, маскирующее вкус действие комплекса.

Тем не менее, такая способность циклодекстрина взаимодействовать с трометамином, уже будучи в комплексе с лекарственным средством, также указывает на способность циклодекстрина взаимодействовать с другими подходящими веществами,

которые иногда присутствуют в растворе.

Действительно, в данной области было показано, что циклодекстрины имеют тенденцию образовывать сильные комплексы с водорастворимыми полимерами, даже уже в присутствии лекарственного средства или другой гостевой молекулы (R. S. Hirlekar, et al. Studies on the Effect of Water-Soluble Polymers on Drug-Cyclodextrin Complex Solubility, AAPS PharmSciTech 2009, 10(3), 858-863; T. Loftsson, et al. The effect of water-soluble polymers on the aqueous solubility and complexing abilities of β -cyclodextrin, International Journal of Pharmaceutics 1998, 163(1-2)). Полученные комплексы изменяют константу связывания между лекарственным средством и циклодекстрином, одновременно снижая концентрацию свободного полимера в растворе.

Это становится особенно актуальным при попытке получить жидкую композицию, например, для перорального введения, как композиции по настоящему изобретению, или когда добавляют дополнительные компоненты, например при получении гелевой композиции, с более высокой вязкостью. Жидкие фармацевтические композиции для перорального или иного введения обычно содержат несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов для получения желаемой композиции и обеспечения стабильности при длительном хранении, а также микробиологической стабильности.

Взаимодействия между молекулами и макромолекулами, такими как циклодекстрины, является крайне непредсказуемым, и его трудно контролировать с точки зрения природы и количества используемых молекул.

Поэтому получение композиции с хорошими вкусовыми характеристиками, которая показывает хорошую физико-химическую и микробиологическую стабильность при длительном хранении, не было очевидным.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Перед заявителем стояла задача получения жидких композиций для перорального введения, включающих кетопрофен, имеющих хорошие вкусовые характеристики и улучшенную химико-физическую и микробиологическую стабильность.

В частности, перед заявителем стояла задача получения жидкой композиции для перорального введения, включающей комплекс кетопрофена, β -циклодекстрина и алкиламина, имеющей хорошие вкусовые характеристики и улучшенную химико-физическую и микробиологическую стабильность.

Если точнее, заявитель заметил, что комплексы кетопрофена, гидроксиалкиламина и β -циклодекстрина дают водорастворимые композиции с хорошими вкусовыми характеристиками, но неудовлетворительной химико-физической и микробиологической стабильностью. Кроме того, было обнаружено, что присутствие β -циклодекстринов может снижать активность некоторых консервантов, обычно используемых в фармацевтической области, что может привести к неудаче провокационного теста, требуемого Европейской фармакопеей.

Стабильность при низких температурах также может быть нарушена из-за флокуляции и/или осаждения комплексов.

Заявитель неожиданно обнаружил, что консервирующая система, состоящая из метилпарабена и пропилпарабена, в дополнение к указанным комплексам кетопрофена была способна обеспечить физическую, химическую и микробиологическую стабильность полученной жидкой композиции после длительного хранения.

Поэтому, в соответствии с первым аспектом, настоящее изобретение относится к жидкой композиции, включающей (i) комплекс: а) кетопрофена, декскетопрофена и их солей, б) гидроксикаламина и с) β -циклодекстрина или его производного, такого как гидроксипропил- β -циклодекстрин или сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина (SBECD), где указанный гидроксикаламин выбран из группы, состоящей из: трометамина, этаноламина, диэтанолamina, триэтанолamina, меглумина, 2-амино-2-метил-1,3-пропандиола и 2-амино-1,2,3,-пропантриола, наиболее предпочтительно трометамина, диэтанолamina и триэтанолamina, и (ii) смесь консервантов, состоящую из метилпарабена и пропилпарабена, где количество кетопрофена или его производного в указанном растворе равно или ниже 2% масс/об. Более предпочтительно, кетопрофен используют в концентрации масс/об, равной или ниже 1,5%, более предпочтительно в концентрации 0,01% - 1%, даже более предпочтительно в концентрации 0,2% - 0,8%, включая предпочтительную концентрацию около 0,5%. Концентрации лизиновой соли кетопрофена и декскетопрофена трометамола в масс/об скорректированы соответственно на основании различий молекулярной массы. Например, концентрация 0,5% кетопрофеновой кислоты соответствует примерно 0,8% масс/об лизиновой соли кетопрофена и примерно 0,74% масс/об декскетопрофена трометамола.

С молярной точки зрения, комплекс i), который состоит из: а) кетопрофена, декскетопрофена и их солей, б) гидроксикаламина и с) β -циклодекстрина, включает по меньшей мере 3-кратную молярную концентрацию гидроксикаламина и 0,05-1 молярную концентрацию β -циклодекстрина относительно активного ингредиента.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к жидкой композиции, включающей комплекс (i), предпочтительно состоящий из: а) кетопрофена, декскетопрофена и их солей, б) гидроксикаламина и с) β -циклодекстрина или его производного, такого как гидроксипропил- β -циклодекстрин (HP- β -CD) или сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина (SBECD), где указанный гидроксикаламин предпочтительно выбран из группы, состоящей из: трометамина, этаноламина, диэтанолamina, триэтанолamina, меглумина, 2-амино-2-метил-1,3-пропандиола и 2-амино-1,2,3,-пропантриола, наиболее предпочтительно трометамина, диэтанолamina и триэтанолamina, и (ii) смесь консервантов, состоящую из метилпарабена и пропилпарабена, где количество кетопрофена или его производного в указанном растворе равно или ниже 2% масс/об.

Предполагается, что в дальнейшем термин β -циклодекстрин относится к немодифицированным, а также к производным β -циклодекстрина, указанным выше.

С молярной точки зрения, комплекс i), который предпочтительно состоит из: а) кетопрофена, декскетопрофена и их солей, б) гидроксикаламина и с) β -циклодекстрина,

включает по меньшей мере 3-кратный молярный избыток гидроксиалкиламина, при этом даже более предпочтительно выбрано молярное отношение 3,5-6,5, и молярное отношение 0,05-1 β -циклодекстрина по отношению к активному ингредиенту.

Предполагается, что термин кетопрофен в дальнейшем включает кетопрофеновые кислоты, а также соли кетопрофена, предпочтительно лизиновую соль, и декскетопрофен (правовращающий стереоизомер кетопрофена), типично трометамоловую соль.

Более предпочтительно, кетопрофен используют в концентрации масс/об, равной или ниже 2%, более предпочтительно в концентрации 0,01%-1,5%, даже более предпочтительно в концентрации 0,2%-1%, включая предпочтительную концентрацию около 0,5% масс/об. Концентрации лизиновой соли кетопрофена и декскетопрофена трометамола в масс/об можно скорректировать соответственно на основании различий молекулярной массы. Например, концентрация 0,5% кетопрофеновой кислоты соответствует примерно 0,8% масс/об лизиновой соли кетопрофена и примерно 0,74% масс/об декскетопрофена трометамола, где под вышеуказанным % масс/об подразумевается значение по отношению к общему объему композиции. Соответственно, концентрация 2% масс/об кетопрофеновой кислоты соответствует 3,6% масс/об лизиновой соли кетопрофена и примерно 3% масс/об декскетопрофена трометамола.

В жидкой композиции в соответствии с настоящим изобретением гидроксиалкиламин, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из: трометамина, этаноламина, диэтанолamina, триэтанолamina, меглумина, 2-амино-2-метил-1,3-пропандиола и 2-амино-1,2,3,-пропантриола, наиболее предпочтительно трометамина, диэтанолamina и триэтанолamina, наиболее предпочтительно трометамина, триэтанолamina и диэтанолamina, присутствует по меньшей мере в 3-кратном молярном избытке по отношению к активному ингредиенту, или более предпочтительно по меньшей мере в 4-кратном молярном избытке, или даже более предпочтительно по меньшей мере в 5-кратном молярном избытке по отношению к активному ингредиенту.

Более предпочтительно, гидроксиалкиламин присутствует по меньшей мере в 6-кратном молярном избытке по отношению к активному ингредиенту, где примерно 6 относится к диапазону, включающему молярный избыток от 5,5 до 6,5 по отношению к активному ингредиенту. Еще более предпочтительно, молярный избыток гидроксиалкиламина относительно активного ингредиента составляет от вышеуказанных более низких значений до верхнего значения около 10.

Особенно предпочтительным является примерно 6-кратный молярный избыток гидроксиалкиламина, где гидроксиалкиламин предпочтительно представляет собой трометамин.

Термин “около” относится к значениям, которые включают представляющее интерес значение и +/- отклонение от 1% до 2% от этого указанного значения.

Как указано выше, жидкая композиция в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно включает β -циклодекстрин или производное, в молярном отношении от 0,05 до 1 по отношению к активному ингредиенту. Более предпочтительно молярное

отношение β -циклодекстрина или его производного составляет от 0,1 до 0,7 или более предпочтительно от 0,3 до 0,6. Даже более предпочтительно молярное отношение β -циклодекстрина или его производного составляет от 0,35 до 0,55 по отношению к активному ингредиенту.

Особенно предпочтительной является композиция, в которой комплекс i) включает около 0,5% масс/об кетопрофена, гидроксиалкиламин представляет собой трометамин, β -циклодекстрин представляет собой HP- β -циклодекстрин, присутствующие в молярном соотношении, соответственно около: 1/6/0,5.

Вышеуказанные количества и молярное соотношение в комплексе обеспечивают хорошие вкусовые характеристики и стабильность в растворе при 4°C без осаждения и флоккуляции после длительного хранения.

Однако только несколько консервантов обеспечивают хорошую микробиологическую стабильность композиции по настоящему изобретению, вероятно из-за взаимодействия с β -циклодекстрином в комплексе. На самом деле, заявитель идентифицировал пару консервантов, которые обеспечивают долговременную микробиологическую стабильность жидкой композиции без изменения химико-физических свойств.

Следовательно, в соответствии с этими наблюдениями, жидкая композиция по настоящему изобретению включает метилпарабен в количестве от 0,005 до 1% масс/об по отношению к общему объему композиции и предпочтительно включает также пропилпарабен в количестве от 0,001 до 0,5% масс/об по отношению к общему объему композиции.

Более предпочтительно, жидкая композиция в соответствии с настоящим изобретением включает метилпарабен в количестве от 0,01 до 0,5% масс/об по отношению к общему объему композиции.

Еще более предпочтительно, жидкая композиция в соответствии с настоящим изобретением включает метилпарабен в количестве от 0,1 до 0,3% масс/об по отношению к общему объему композиции.

Жидкая композиция в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно включает пропилпарабен в количестве от 0,001 до 0,5% масс/об по отношению к общему объему композиции.

Более предпочтительно, жидкая композиция в соответствии с настоящим изобретением включает пропилпарабен в количестве от 0,005 до 0,25% масс/об по отношению к общему объему композиции.

Еще более предпочтительно, жидкая композиция в соответствии с настоящим изобретением включает пропилпарабен в количестве от 0,01 до 0,1% масс/об по отношению к общему объему композиции.

Кроме того, в соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения, жидкая композиция включает массовое соотношение метилпарабен:пропилпарабен от около 10:1 до около 1:1, более предпочтительно от около

8:1 до около 2:1.

Наиболее предпочтительно, жидкая композиция включает массовое соотношение метилпарабен:пропилпарабен от около 6:1 до около 4:1.

Предпочтительно, жидкая фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением представляет собой водную композицию для перорального введения.

Предпочтительно, жидкую фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением получают в подходящих лекарственных формах, таких как, например, растворы, суспензии, сиропы, гели и спрей. Более предпочтительно, указанная лекарственная форма представляет собой раствор или гель. Еще более предпочтительно, указанная лекарственная форма представляет собой вязкий раствор или гель.

Предпочтительно в качестве основного растворителя для жидкой фармацевтической композиции по настоящему изобретению используют воду, в частности, деминерализованную воду, очищенную воду, дистиллированную воду и т.п.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может включать другие фармацевтически приемлемые ингредиенты и/или эксципиенты.

Термин фармацевтически приемлемый эксципиент понимают как включающий без каких-либо особых ограничений любое вещество, которое подходит для получения жидкой фармацевтической композиции, которую следует вводить живому существу, такое как, например, сорастворители, стабилизаторы, антиоксиданты, pH корректоры, буферы, поверхностно-активные вещества, хелатирующие агенты, красители, ароматизаторы, сахара, подсластители и/или отдушки.

Предпочтительно, жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает один или несколько ароматизаторов, таких как, например, грейпфрутовый ароматизатор, малиновый ароматизатор, лимонный ароматизатор, апельсиновый ароматизатор, карамельный ароматизатор, ванильный ароматизатор, сливочный ароматизатор и подобные.

Предпочтительно, жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает один или несколько подсластителей, таких как, например, аспартам, сахарин, ацесульфам, сукралоза и подобные.

Предпочтительно, жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает один или несколько сахаров, таких как, например, лактоза, глюкоза, сахароза и подобные.

Предпочтительно, жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает один или несколько хелатирующих агентов, таких как, например, диэтиленetriаминпентауксусная кислота (ДТРА), этилендинитрилотетрауксусная кислота (EDTA), нитрилотриуксусная кислота (НТА) и подобные.

Предпочтительно, жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает один или несколько сорастворителей, выбранных из группы гликолей и полиолов, таких как, например, глицерин, пропиленгликоль, 1,3-

бутиленгликоль и подобные.

Уровень pH водной композиции, которую необходимо вводить перорально, предпочтительно близок к нейтральному, то есть составляет от 5 до 8, предпочтительно 5,2-7,5, более предпочтительно 5,5-6,5.

В предпочтительном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой водный гель, включающий модификатор вязкости.

Предпочтительно, модификатор вязкости представляет собой гидрофильный полимер, выбранный из группы, состоящей из альгинатов, карбомеров, полиакрилатов, производных целлюлозы, таких как гидроксипропил-, гидроксипропил- и карбоксиметилцеллюлоза, камедей, таких как ксантановая камедь, гуаровая камедь, белков, таких как желатин и пектин, и высокомолекулярных полисахаридов, таких как каррагенан.

В полученной таким образом водной гелевой композиции модификатор вязкости присутствует в количестве от 0,01 до 1,0% масс/об по отношению к общему объему фармацевтической композиции. Еще более предпочтительно, модификатор вязкости присутствует в количестве от 0,20 до 0,80% масс/об по отношению к общему объему композиции, и даже более предпочтительно он составляет от 0,30 до 0,50% масс/об.

В гелевых композициях дополнительное присутствие модификатора вязкости, обычно полимера, требует дополнительной оценки стабильности, что более подробно описано в экспериментальной части. Поэтому, в соответствии с этим предпочтительным вариантом осуществления, комплекс i) состоит из: а) кетопрофена, декскетопрофена или их солей, б) гидроксиалкиламина и с) β -циклодекстрина, в по меньшей мере 3-кратном молярном отношении, предпочтительно 3-7-кратном молярном отношении, даже более предпочтительно 3,5-6,5-кратном молярном отношении гидроксиалкиламина, вместе с молярным отношением β -циклодекстрина в основном ниже, чем в жидких композициях, т.е. 0,08-0,4, более предпочтительно 0,1-0,4, даже более предпочтительно молярным отношением около 0,35, по отношению к активному ингредиенту кетопрофену или его производному.

Содержание активного ингредиента является равным или ниже 2% масс/об. Более предпочтительно, кетопрофен представляет собой кетопрофеновую кислоту и используется в концентрации масс/об, равной или ниже 1,5%, более предпочтительно в концентрации 0,01%-1%, еще более предпочтительно в концентрации 0,2%-0,8% масс/об, включая предпочтительную концентрацию около 0,5%, где вышеуказанные концентрации % масс/об предназначены для охвата верхнего и нижнего пределов диапазона и указаны в расчете на общий объем конечной композиции. Концентрации лизиновой соли кетопрофена и декскетопрофена трометамола в масс/об будут скорректированы соответственно на основании различий молекулярной массы. Например, концентрация 0,5% масс/об кетопрофеновой кислоты соответствует примерно 0,8% масс/об лизиновой соли кетопрофена и 0,74% масс/об декскетопрофена трометамола.

Композиции геля дополнительно включают смесь консервантов, определенную выше, с такими же качествами и предпочтительными количествами.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления, композиция включает модификатор вязкости, и комплекс i) включает или предпочтительно состоит из около 0,5% масс/об кетопрофена, гидроксиалкиламин представляет собой трометамин, β -циклодекстрин представляет собой 2-HP- β -циклодекстрин, где активное вещество/гидроксиалкиламин и β -циклодекстрин присутствуют в молярном соотношении, соответственно, примерно: 1/6/0,35.

Предпочтительно, жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению характеризуется вязкостью, равной или выше чем 1 мПа*сек, и предпочтительно равной или ниже чем 2000 мПа*сек. Еще более предпочтительно, жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению характеризуется вязкостью от 500 мПа*сек до 1500 мПа*сек. Наиболее предпочтительно, жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению характеризуется вязкостью около 1000 мПа*сек.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРИМЕРЫ

Материалы

Вещество	PM	Поставщик	Код продукта
Кетопрофен (кислота)	254,281	Jiuzhou	2014-0009
		Cosma S.p.A.	1081
Трометамол (EMKPROVE)	121,14	Merck	1.08386.1000
HP-бета-CD	1400	Roquette	346112100
SBECD (натриевая соль)	2163	Captisol	RC-BSF-005
Бета-CD	1135	Roquette	341001114

Пример 1 - Оценка вкусовых качеств

Получали пять водных растворов кетопрофена (0,5 масс/об%) с увеличивающимися количествами трометамина и подвергали испытанию вкусовых качеств для оценки способности трометамина маскировать как химически воспринимаемый эффект, так и горький вкус кетопрофена.

Количества трометамина, содержащегося в водных растворах 1-5, описаны в Таблице 1 ниже.

Таблица 1

Образец	Трометамин (масс/об %)
1	0,5
2	1
3	1,5
4	2
5	3

Раздражение слизистой оболочки полости рта, вызываемое НПВП, демонстрирует большую индивидуальную вариабельность, поэтому необходимо было правильно выбрать группу людей для определения вкусовых качеств. Действительно, в то время как для некоторых субъектов раздражение может быть "слегка заметным", другие определяют его

как "сильное" или "очень сильное" (Breslin et al. "Ibuprofen as a chemesthetic stimulus : evidence of a novel mechanism of throat irritation", Chem. Sens. 26: 55-65, 2001). Чтобы отобрать только тех субъектов, которые явно чувствительны к раздражающему действию НПВП, осуществляли предварительный тест с введением водного раствора, содержащего 0,5% масс/об кетопрофеновой кислоты.

40 Субъектам в возрасте от 20 до 40 лет было предложено следовать стандартной процедуре, описанной ниже при приеме раствора: - выпить 10 мл деминерализованной воды, подержать ее во рту в течение 10 секунд, а затем проглотить ее, - выпить 10 мл раствора, подержать его во рту в течение 10 секунд, а затем проглотить его.

Были даны следующие указания для правильного определения воспринимаемых раздражающих стимулов:

Стимул	Описание
Жжение	Ощущение, вызываемое истиранием кожи или воздействием высокой температуры или раздражающего действия алкоголя
Пощипывание	Краткое ощущение как от укуса насекомого или от укола шипом
Покалывание	Ощущение, подобное тому, которое вызывается действием маленьких проникающих иглолок
Онемение	Диффузное ощущение, похожее на начало действия анестетика (не отсутствие ощущения)

Затем этих 40 субъектов попросили оценить интенсивность раздражения в полости рта, принимая во внимание каждый стимул, описанный выше, в момент времени 0, через 30 секунд, 1 минуту и 5 минут после введения, и 3 балла были присвоены тем, кто определил ощущение как "сильное", 2 балла тем, кто определил ощущение как "умеренное", 1 балл тем, кто определил ощущение как "слабое", и 0 баллов тем, кто определил раствор как не вызывающий раздражения.

Таким образом, были отобраны только те субъекты, которые продемонстрировали бóльшую чувствительность (более 40 баллов в сумме) к неприятным ощущениям, вызываемым кетопрофеном.

Затем растворы 1-5 вводили 20 выбранным субъектам, следуя той же процедуре и присваивая баллы, как описано выше.

В этом случае использовали больше оцениваемых временных точек, так как для 20 субъектов требовалось оценить интенсивность раздражения во рту и воспринимаемый вкус во время 0, 30 секунд, 1 минута, 2 минуты, 3 минуты, 5 минут, 10 минут и 15 минут после введения.

Сумма оценок (0-15 минут), соответственно, для жжения, пощипывания, покалывания и онемения рассчитывали для каждого субъекта, вместе с суммой оценок (0-15 минут) для всех ощущений.

Субъектов также попросили описать воспринимаемый горький вкус, при этом 3 балла присваивали тем, кто описал горький вкус как "сильный", 2 балла тем, кто описал горький вкус как "умеренный", и 1 балл тем, кто описал горький вкус как "слабый".

Эти параметры анализировали при помощи "знакового рангового критерия" Уилкоксона для сравнения растворов. Окончательные результаты показаны в следующей

Таблице 2.

Образец	Трометамин (масс/об %)	Химически воспринимаемый эффект	Горький вкус
1	0,5	Да 3	Да 2
2	1	Нет 1	Да 2
3	1,5	Нет 0	Да 2
4	2	Нет 0	Да 2
5	3	Нет 0	Да 2

Как видно из результатов, обобщенных в Таблице 2, раствор, содержащий 1% трометамина, уже полностью лишен химически воспринимаемого эффекта. Однако все образцы были описаны как имеющие горький вкус, даже при 3% трометамина.

Пример 2 - Испытание на стабильность

Растворы 2-5, которые оказались лишены химически воспринимаемого эффекта в предшествующем примере 1, подвергали испытанию на химико-физическую стабильность для проверки отсутствия осаждения и/или флоккуляции, поддерживая образец при низкой температуре (4°C) в течение 3 месяцев.

Образец	Стабильность
2	Нет
3	Да
4	Да
5	Да

Таблица 3 показывает, что трометамин должен присутствовать в количестве > 1% для поддержания активного ингредиента в растворе в течение длительного периода времени при 4°C, как продемонстрировано результатами приведенной выше Таблицы 3.

Пример 3 - Оценка вкусовых качеств

Четыре водных раствора (растворы 6-8), содержащие 0,5% кетопрофена, 1,5% трометамина и увеличивающиеся количества 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина (2HP-β-CD), получали и подвергали испытанию на вкусовые качества для оценки способности 2HP-β-CD устранять горький вкус раствора.

Испытание осуществляли, как уже описано в приведенном выше примере 1, и результаты, вместе с количествами 2HP-β-CD, содержащимися в водных растворах 6-9, суммированы в Таблице 4 ниже.

Образец	2HP-β-CD (масс/об %)	Горький вкус
6	0,5	Да
7	1	Нет
8	2,5	Нет
9	5	Нет

Результаты, приведенные в таблице 4, ясно показывают, что минимальное количество 2HP-β-CD, необходимое для полного устранения горького вкуса, должно быть выше 0,5%.

Пример 4 - Испытания на микробиологическую стабильность

Для выбора подходящей смеси консервантов, способной обеспечить микробиологическую стабильность композиции, шесть различных смесей консервантов, состоящих из шести различных пар консервантов, были испытаны в композиции, описанной в следующей Таблице 5.

Таблица 5

Жидкая композиция	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Кетопрофен	0,5
Трометамин	1,5
2НР-β-CD	1
Смесь консервантов	Как для Таблицы 6
Пропиленгликоль	2,5
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,4
Титриплекс	0,1
ароматизатор	0,2
Деминерализованная вода	до 100 мл

Различные пары консервантов описаны в Таблице 6 ниже.

Таблица 6

Жидкая композиция	Консервант	Количество (%масс/об)
10	Бензоат натрия	0,5
	Сорбат калия	0,18
11	Метилпарабен	0,2
	Сорбат калия	0,18
12	Бензоат натрия	0,5
	Пропилпарабен	0,04
13	Метилпарабен	0,2
	Пропилпарабен	0,051
14	Этилпарабен	0,15
	Пропилпарабен	0,05
15	Метилпарабен	0,25
	Этилпарабен	0,1

Жидкие композиции 10-15, таким образом, подвергали испытанию эффективности консервантов (провокационный тест) в соответствии с Европейской фармакопеей (VIII⁰⁰ издание).

Жидкие композиции испытывали против четырех бактерий: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, и *Burkholderia cepacia*, и трех грибов: *Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis* и *Zygosaccharomyces rouxii*.

20 г Аликвоты каждой из композиций 10-15 помещали в культуральную среду TSA для образцов, которые должны быть инокулированы бактериями, или в культуральную среду SDA для образцов, которые должны быть инокулированы грибами, и поддерживали при температуре 20-25°C.

Образцы сначала оценивали на присутствие каких-либо микроорганизмов или патогенов, которые могли попасть в них в процессе производства. Затем каждый образец инокулировали разным микроорганизмом, по 200 мкл, и инкубировали в течение до 28 дней при 30-35°C для образцов, инокулированных бактериями, и при 20-25°C для

образцов, инокулированных грибами.

Все образцы анализировали сразу после инокуляции (время 0) и после 14 и 28 дней инкубации, чтобы оценить количество жизнеспособных бактерий или грибковых клеток на мл образца (КОЕ/мл).

Для любой из четырех протестированных бактерий, при осуществлении провокационного теста с консервантом требуется снижение концентрации микробов на 14-й день не менее чем 3,0 log от первоначального значения и никакого повышения уровней концентрации микробов на 28-й день по сравнению с уровнями, измеренными на 14-й день. Для любого из трех грибов требуется снижение концентрации микробов на 14-й день не менее чем 1,0 log от первоначального значения и никакого увеличения уровней концентрации микробов на 28-й день. Композиция считается соответствующей только тогда, когда она показывает положительные результаты для всех испытанных микроорганизмов.

Таблица 7 ниже показывает результаты, полученные для каждой жидкой композиции 10-15.

Таблица 7

Жидкая композиция	Провокационный тест
10	Не соответствует
11	Не соответствует
12	Не соответствует
13	Соответствует
14	Соответствует
15	Соответствует

Только композиции 13-15, содержащие соответственно метилпарабен/пропилпарабен, этилпарабен/пропилпарабен и метилпарабен/этилпарабен, смогли пройти провокационный тест. Далее три выбранных пары консервантов испытывали в композициях с такими же ингредиентами, как те, которые описаны в приведенной выше Таблице 5, но содержащих увеличивающиеся количества 2НР-β-CD, как описано в Таблице 8 ниже.

Таблица 8

Композиция	Метилпарабен (%масс/об*)	Этилпарабен (%масс/об*)	Пропилпарабен (%масс/об*)	2НР-β-CD (%масс/об)
16	0,2	-	0,051	1,5
17	-	0,15	0,05	1,5
18	0,25	0,1	-	1,5
19	0,2	-	0,051	2,5
20	-	0,15	0,05	2,5
21	0,25	0,1	-	2,5

*концентрация в соответствии с указаниями ЕМА

Провокационный тест осуществляли, следуя той же процедуре, которая описана выше, и результаты приведены в Таблице 9 ниже.

Таблица 9

Жидкая композиция	2НР-β-CD (%масс/об)	Провокационный тест
16	1,5	Соответствует

17	“	Соответствует
18	“	Соответствует
19	2,5	Не соответствует
20	“	Не соответствует
21	“	Не соответствует

Как видно из Таблицы 9, 2НР-β-CD в концентрациях, равных или превышающих 2,5% масс/об, отрицательно взаимодействует со смесью консервантов, делая композицию непригодной.

Пример 5 - Испытание на физическую стабильность при 4°C

Жидкие композиции 13-18, описанные в предыдущем примере 4, затем подвергали испытанию на химическую/физическую стабильность для проверки отсутствия осаждения и/или флоккуляции, поддерживая образец при низкой температуре (4°C) в течение 3 месяцев.

Таблица 10

Жидкая композиция	Испытание стабильности
13	Да
14	Нет
15	Нет
16	Да
17	Нет
18	Нет

Только композиции 13 и 16, содержащие метилпарабен/пропилпарабен в качестве смеси консервантов, показали достаточную стабильность.

Таким образом, смесь консервантов, состоящая из метилпарабена/пропилпарабена, была единственной, которая оказалась способной одновременно обеспечивать микробиологическую и физико-химическую стабильность для жидкой композиции, содержащей 0,5% кетопрофена, 1,5% трометамин и от 1 до 1,5% 2НР-β-CD.

Пример 6 - Испытания на микробиологическую стабильность

Получали водные гелевые композиции 22 и 23, содержащие соответственно 1 и 1,5% 2НР-β-CD, и их состав описан в следующей Таблице 11.

Таблица 11

	Водный гель 22	Водный гель 23
Ингредиент	Количество (%масс/об)	Количество (%масс/об)
Кетопрофен	0,5	0,5
Трометамин	1,5	1,5
2НР-β-CD	1	1,5
Метилпарабен	0,2	0,2
Пропилпарабен	0,05	0,05
Ксантановая камедь	0,4	0,4
Пропиленгликоль	2,5	2,5
Сахар	60	60
Лимонная кислота моногидрат	0,31	0,31
Титриплекс	0,1	0,1
ароматизатор	0,17	0,17
Деминерализованная вода	до 100 мл	до 100 мл

Провокационный тест осуществляли, следуя той же процедуре, которая описана в пример 4 выше, и результаты обобщены в Таблице 12 ниже.

Таблица 12

Водный гель	Провокационный тест
22	Соответствует
23	Не соответствует

Как видно из таблицы 12, добавление гидрофильного полимера, такого как ксантановая камедь, необходимого для получения вязкой композиции, влияет на микробиологическую стабильность полученной композиции. В приведенном выше примере 2HP- β -CD в концентрации 1,5% масс/об, по-видимому, взаимодействует с полимером, возможно также со смесью консервантов, что делает композицию непригодной.

Максимальное количество 2HP- β -CD для использования в сочетании с выбранными смесями консервантов в водном геле для обеспечения микробиологической стабильности должно быть ниже 1,5%, Регулирование % масс/об в соответствии с различной молекулярной массой циклодекстринов осуществляют способом, известным в данной области.

Пример 7 - препаративный пример - жидкие композиции

Жидкая композиция в соответствии с настоящим изобретением может быть представлена композициями, описанными в Таблице 13 и ниже, где использовали различные β -CD, такие как сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина (SBECD), 2 Гидроксипропил- β -циклодекстрин (2 HP- β -CD) и β -циклодекстрин (β -CD), и различные соли или энантиомерную форму кетопрофена.

Таблица 13

Жидкая композиция 24	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Кетопрофен	0,5
Трометамин	1,5
2HP- β -CD	1,5
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04
Пропиленгликоль	2,5
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,75
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Таблица 13.1

Жидкая композиция 25	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Кетопрофен	0,5
Трометамин	1,5
SBECD	2,3
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04

Пропиленгликоль	2,5
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,75
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Таблица 13.2

Жидкая композиция 26	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Кетопрофен	0,5
Трометамин	1,5
β -CD	1,17
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04
Пропиленгликоль	2,5
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,75
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Таблица 13.3

Жидкая композиция 27	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Лизиновая соль кетопрофена	0,8
Трометамин	1,5
2HP- β -CD	1,5
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04
Пропиленгликоль	2,5
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,75
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Таблица 13.4

Жидкая композиция 28	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Лизиновая соль кетопрофена	0,8
Трометамин	1,5
SBECD	2,3
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04
Пропиленгликоль	2,5
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,75
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Таблица 13.5

Жидкая композиция 29	
----------------------	--

Ингредиент	Количество (%масс/об)
Лизиновая соль кетопрофена	0,8
Трометамин	1,5
β -CD	1,17
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04
Пропиленгликоль	2,5
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,75
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Таблица 13.6

Жидкая композиция 30	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Декскетопрофен трометамол	0,738
Трометамин	1,5
2HP- β -CD	1,5
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04
Пропиленгликоль	2,5
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,75
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Таблица 13.7

Жидкая композиция 31	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Декскетопрофен трометамол	0,738
Трометамин	1,5
SBECD	2,3
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04
Пропиленгликоль	2,5
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,75
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Таблица 13.8

Жидкая композиция 32	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Декскетопрофен трометамол	0,738
Трометамин	1,5
β -CD	1,17
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04
Пропиленгликоль	2,5
Ароматизатор	0,75-1

Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,75
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Пример 8 - препаративный пример - водный гель

Гелевые композиции в соответствии с настоящим изобретением получали, как описано в Таблице 14 и ниже.

Таблица 14

Гелевая композиция 33	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Кетопрофен	0,5
Трометамин	1,5
2НР-β-CD	1
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04
Пропиленгликоль	2,5
Ксантановая камедь	0,4
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,75
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Таблица 14.1

Гелевая композиция 34	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Кетопрофен	0,5
Трометамин	1,5
SBECD	1,54
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04
Пропиленгликоль	2,5
Ксантановая камедь	0,4
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,75
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Таблица 14.2

Гелевая композиция 35	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Кетопрофен	0,5
Трометамин	1,5
β-CD	0,78
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04
Пропиленгликоль	2,5
Ксантановая камедь	0,4
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,75

EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Таблица 14.3

Гелевая композиция 36	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Лизиновая соль кетопрофена	0,8
Трометамин	1,5
2HP-β-CD	1
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04
Пропиленгликоль	2,5
Ксантановая камедь	0,4
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,75
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Таблица 14.4

Гелевая композиция 37	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Лизиновая соль кетопрофена	0,8
Трометамин	1,5
SBECD	1,54
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04
Пропиленгликоль	2,5
Ксантановая камедь	0,4
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,75
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Таблица 14.5

Гелевая композиция 38	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Лизиновая соль кетопрофена	0,8
Трометамин	1,5
β-CD	0,78
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04
Пропиленгликоль	2,5
Ксантановая камедь	0,4
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,75
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Таблица 14.6

Гелевая композиция 39	
Ингредиент	Количество (%масс/об)

Декскетопрофена трометамол	0,738
Трометамин	1,5
2НР-β-CD	1
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04
Пропиленгликоль	2,5
Ксантановая камедь	0,4
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,75
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Таблица 14.7

Гелевая композиция 40	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Декскетопрофен трометамол	0,738
Трометамин	1,5
SBECD	1,54
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04
Пропиленгликоль	2,5
Ксантановая камедь	0,4
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,75
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Таблица 14.8

Гелевая композиция 41	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Декскетопрофен трометамол	0,738
Трометамин	1,5
β-CD	0,78
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04
Пропиленгликоль	2,5
Ксантановая камедь	0,4
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,75
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Таблица 14.9

Гелевая композиция 42	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Кетопрофен	1
Трометамин	1,5
2НР-β-CD	0,5
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04

Пропиленгликоль	2,5
Ксантановая камедь	0,4
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,6
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Таблица 14.10

Гелевая композиция 43	
Ингредиент	Количество (%масс/об)
Кетопрофен	1
Трометамин	1,5
SBECD	0,77
Метилпарабен	0,24
Пропилпарабен	0,04
Пропиленгликоль	2,5
Ксантановая камедь	0,4
Ароматизатор	0,75-1
Сахар	60
Лимонная кислота моногидрат	0,6
EDTA	0,1
Деминерализованная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Пример 9 - Долгосрочная физическая, химическая и микробиологическая стабильность.

Стабильные композиции, определенные в предварительных анализах, были испытаны в соответствии с руководящими принципами ICH Q1A “Испытание стабильности новых лекарственных веществ и продуктов” в следующих условиях ICH:

- 25°C/60% RH (относительной влажности)
- 30°C/65% RH
- 40°C/75% RH

Результаты через 6 месяцев показаны в Таблице 15:

Таблица 15

Испытание	Характеристики	Начальн. оценка	6 месяцев		
			25°C/ 60% RH	30°C/ 65% RH	40°C/ 75% RH
Внешний вид	От прозрачного до молочно-белого	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Анализ Кетопрофена	95%-105%	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Анализ Консервантов	80-110%	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Микробиологическая чистота (Европ. фармакопея)	TAMC $\leq 10^2$ /мл TYMC ≤ 10 /мл E. Coli/мл= отсутствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует

	Испытание эффективности консерванта	Соответ ствует	Соответ ствует	Соответ ствует	Соответ ствует
--	---	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

Анализ был положительным для всех тестируемых условий и для всех параметров, указывая на то, что активный ингредиент в растворе стабилен через 6 месяцев, а также в гелевой композиции, на которую ссылается Таблица 15, консервант сохранялся, и раствор не содержал никаких загрязняющих примесей, как указано выше.

Композиции также оценивали через 12 и 18 месяцев в условиях ICH. Через 12 месяцев они были стабильны в условиях 30°C и 65% влажности (30°C/65% RH) и через 18 месяцев в условиях 25°C и 60% влажности (25°C/60% RH).

Таким образом, стабильность физико-химических и микробиологических свойств композиции по изобретению оценивали до 18 месяцев.

Стабильность предварительно оценивали также для гелевых композиций с концентрацией API 1% и оценивали при помощи:

- прогностического стресс-теста физической стабильности (4°C в течение 1 месяца): результат соответствовал спецификациям на продукт,
- прогностического стресс-теста химической стабильности (50°C в течение 1 месяца): результат соответствовал спецификациям на продукт, также если сравнить с композицией в условиях ICH стабильности, подвергаемой таким же стрессовым условиям (50°C в течение 1 месяца), и
- микробиологических тестов (Ph. Eur) для обеспечения микробиологического качества и сохранения композиций.

Было продемонстрировано, что гелевые композиции соответствуют требованиям и являются стабильными в вышеуказанных условиях анализа.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водная композиция, включающая (i) комплекс, состоящий из а) кетопрофена или производных, выбранных из группы, состоящей из его солей и энантиомеров, б) гидроксиалкиламина и с) β -циклодекстрина, и (ii) смесь консервантов, состоящую из метилпарабена и пропилпарабена, где в комплексе i), гидроксиалкиламин присутствует в молярном отношении по меньшей мере 3, а β -циклодекстрин в молярном отношении 0,05-1 по отношению к активному ингредиенту, и активный ингредиент присутствует в количестве, равном или меньше чем 2% масс/об.

2. Водная композиция по пункту 1, где указанные производные кетопрофена выбраны из группы, состоящей из: декскетопрофена, декскетопрофена трометамола и лизиновой соли кетопрофена.

3. Водная композиция по пункту 1 или 2, где гидроксиалкиламин выбран из группы, состоящей из: трометамина, этаноламина, диэтанолламина, триэтанолламина, меглумаина, 2-амино-2-метил-1,3-пропандиола и 2-амино-1,2,3-пропантриола.

4. Водная композиция по пункту 3, где гидроксиалкиламин выбран из группы, состоящей из: трометамина, диэтанолламина и триэтанолламина.

5. Водная композиция по пункту 3 или 4, где гидроксиалкиламин присутствует в комплексе i) в молярном отношении по меньшей мере 4 по отношению к активному ингредиенту.

6. Водная композиция по пункту 3 или 4, где гидроксиалкиламин присутствует в комплексе i) в молярном отношении от 3 до 7 по отношению к активному ингредиенту.

7. Водная композиция по любому из пунктов 1-6, где β -циклодекстрин выбран из: 2-НР- β -циклодекстрина и сульфобутилового эфира β -циклодекстрина.

8. Водная композиция по любому из пунктов 1-6, где β -циклодекстрин представляет собой 2-НР- β -циклодекстрин.

9. Водная композиция по любому из пунктов 1-8, где β -циклодекстрин присутствует в молярном отношении от 0,1 до 0,7 по отношению к активному ингредиенту.

10. Водная композиция по любому из пунктов 1-8, где молярное отношение β -циклодекстрина в комплексе i) составляет от 0,08 до 0,4 по отношению к активному ингредиенту.

11. Водная композиция по пункту 10, дополнительно включающая модификатор вязкости.

12. Водная композиция по пункту 11, где модификатор вязкости представляет собой гидрофильный полимер, выбранный из группы, состоящей из: альгинатов, карбомеров, полиакрилатов, производных целлюлозы, таких как гидроксиэтил, гидроксипропил- и карбоксиметилцеллюлоза, камедей, таких как ксантановая камедь, гуаровая камедь, белков и высокомолекулярных полисахаридов.

13. Водная композиция по пункту 12, где указанные белки выбраны из желатина и пектина.

14. Водная композиция по пункту 12 или 13, где указанный высокомолекулярный полисахарид представляет собой каррагенан.

15. Водная композиция по любому из пунктов 11-14, где указанный модификатор вязкости присутствует в количестве от 0,01 до 1,0% масс/об по отношению к общему объему фармацевтической композиции.

16. Водная композиция по любому из пунктов 1-15, где метилпарабен присутствует в количестве от 0,005 до 1% масс/об по отношению к общему объему композиции.

17. Водная композиция по любому из пунктов 1-16, где метилпарабен присутствует в количестве от 0,01 до 0,5% масс/об по отношению к общему объему композиции.

18. Водная композиция по пункту 16 или 17, где пропилпарабен присутствует в количестве от 0,001 до 0,5% масс/об по отношению к общему объему композиции.

19. Водная композиция по пункту 18, где пропилпарабен присутствует в количестве от 0,005 до 0,25% масс/об по отношению к общему объему композиции.

20. Водная композиция по любому из пунктов 1-19, где уровень рН составляет от 5 до 8.