

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041156**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.09.20

(21) Номер заявки
202190135

(22) Дата подачи заявки
2019.07.29

(51) Int. Cl. **A61K 31/00** (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СОЛЬ МАЛОНАТА ЭПИНЕФРИНА

(31) **62/711,936; 62/731,442**

(32) **2018.07.30; 2018.09.14**

(33) **US**

(43) **2021.05.20**

(86) **PCT/US2019/043856**

(87) **WO 2020/028215 2020.02.06**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БИОТЕА ФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Соммадосси Жан-Пьер, Мусса Адель (US)

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(56) **US-A1-20110237681
WO-A1-2015054359
WO-A2-2009004593
US-A1-20010033866**

McPherson: "A comparison of salts for the crystallization of macromolecules" (2001), Protein Science (2001), 10:418-422; entire document, especially, abstract

Wikipedia: "Buccal administration", 13 November 2016 (13.11.2016), retrieved on 27 September 2019 from https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Buccal_administration&oldid=749201264; entire document, especially pg 1 para 1

Kemp et al.: "Epinephrine: The Drug of Choice for Anaphylaxis-A Statement of the World Allergy Organization", July 2008 (07.2008), WAO Journal & July 2008; entire document, especially, abstract

Britannica Online Encyclopedia: "Malonic acid", 01 February 2007 (01.02.2007), retrieved on 12 November 2019 from <https://www.britannica.com/print/article/360443>; entire document, especially pg 1 para 1

US-A-2602818

(57) В данном документе описаны соли эpineфрина, в частности соль малоната эpineфрина; соль малоната эpineфрина в кристаллической форме; фармацевтическая композиция, содержащая малонат эpineфрина; сублингвальная или буккальная фармацевтическая композиция, содержащая малонат эpineфрина в кристаллической форме; и способ лечения пациента, включающий введение фармацевтической композиции малоната эpineфрина в кристаллической форме.

B1**041156****041156****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США № 62/711936, поданной 30 июля 2018 г., и предварительной заявке США № 62/731442, поданной 14 сентября 2018 г., раскрытия каждой из которых включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Область техники

Изобретение относится к новой фармацевтической соли в кристаллической форме. Более конкретно, изобретение относится к кристаллической соли малоната эpineфрина; фармацевтической композиции, содержащей кристаллический малонат эpineфрина; и способу лечения пациента, включающему введение пациенту фармацевтической композиции кристаллического малоната эpineфрина.

Уровень техники изобретения

На протяжении десятилетий эpineфрин использовали для лечения анафилактической реакции. В 1958 г. Bose вместе с коллегами изучали различные соли эpineфрина, такие как цитрат эpineфрина, уделяя особое внимание фармакологической активности соли цитрата эpineфрина. Bose, et al., Observations on the pharmacological activity of different salts of adrenaline, morphine and strychnine, Indian J Med Res. 46(2): 193-8 (Mar. 1958). В 1972 году John J. Sciarra вместе с коллегами раскрыли способ получения малоната эpineфрина, малата эpineфрина и фумарата эpineфрина. John J. Sciarra, et al., Synthesis and Formulation of Several Epinephrine Salts as an Aerosol Dosage Form, Journal of Pharmaceutical Sciences, 61(2), 219-223 (1972). Другие соли, изученные в литературе, включают гидрохлорид эpineфрина и битартрат эpineфрина. TE Peddicord et al., Stability of high-concentration dopamine hydrochloride, norepinephrine bitartrate, epinephrine hydrochloride, and nitroglycerin in 5% dextrose injection, Am J Health-Syst Pharm. 54, 1417-1419 (1997); MM Rawas-Qalaji, et al., Epinephrine for the Treatment of Anaphylaxis: Do All 40 mg Sublingual Epinephrine Tablet Formulations with Similar In Vitro Characteristics Have the Same Bioavailability?, Bio-pharm. Drug Dispos. 27, 427-435 (2006).

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новой кристаллической соли эpineфрина, соли малоната эpineфрина, а также к фармацевтическим композициям, содержащим указанную соль эpineфрина, способам получения указанной соли эpineфрина и способам лечения пациентов, включающим введение указанной соли эpineфрина пациенту. В предпочтительном варианте осуществления полиморфный кристаллический малонат эpineфрина имеет картину порошковой рентгеновской дифракции, проиллюстрированную на фиг. 1.

В определенных вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая соль малоната эpineфрина. Фармацевтическая композиция может быть подходящей для перорального, ректального, внутривенного, местного, внутримышечного, интраназального и парентерального введения. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой сублингвальную или буккальную таблетку. Фармацевтический состав может содержать фармацевтически эффективное количество соли малоната эpineфрина и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, в том числе, например, наполнитель (например, микрокристаллическую целлюлозу) и разрыхлитель (например, сшитый поливинилпирролидин или гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения). В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция может дополнительно содержать смазывающее вещество (например, стеарат магния) и глидант (например, диоксид кремния). В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция может дополнительно содержать разбавитель (например, маннит) и/или агент, регулирующий pH (например, лимонную кислоту). Фармацевтическая композиция может содержать малонат эpineфрина в количестве от 0,3 до 10 мг. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать наполнитель в количестве от 20 до 30% по массе и разрыхлитель в количестве от 5 до 15% по массе. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция может распадаться за 30 или менее секунд.

В определенных вариантах осуществления предложен способ получения указанной соли малоната эpineфрина. Способ может включать добавление малоновой кислоты к раствору основания эpineфрина в растворителе (например, в этаноле). Малоновая кислота может быть добавлена к раствору в соотношении по меньшей мере 0,001:1, по меньшей мере 0,01:1, по меньшей мере 1:1, по меньшей мере 2:1, по меньшей мере 3:1, по меньшей мере 5:1, по меньшей мере 10:1, по меньшей мере 25:1, по меньшей мере 50:1, по меньшей мере 100:1, по меньшей мере 500:1 относительно эpineфрина. Малоновая кислота может быть добавлена к раствору в соотношении, меньшем или равном 100:1, меньшем или равном 500:1, меньшем или равном 100:1, меньшем или равном 75:1, меньшем или равном 5:1, меньшем или равном 3:1, меньшем или равном 2:1, меньшем или равном 1:1. В определенных вариантах осуществления малоновая кислота может быть добавлена к раствору в соотношении от 0,01:1 до 3:1. В предпочтительном варианте осуществления малоновая кислота может быть добавлена к раствору в эквиваленте 1:1 относительно эpineфрина. Способ может включать перемешивание раствора и осаждение соли из раствора. Способ может дополнительно включать фильтрацию и сушку осадка.

В определенных вариантах осуществления предложен способ лечения пациента. Способ включает введение фармацевтически эффективного количества малоната эpineфрина пациенту, нуждающемуся в таком лечении, включая, например, пациентов, у которых возникла анафилактическая реакция.

Краткое описание графических материалов

Прилагаемые фигуры, которые содержатся в данном описании и формируют его часть, иллюстрируют различные варианты осуществления настоящего раскрытия и вместе с описанием дополнительно служат для объяснения принципов раскрытия, и позволяют специалисту в соответствующей области выполнить и использовать раскрытые в данном документе варианты осуществления.

На фиг. 1 иллюстрируется спектр протонного ядерного магнитного резонанса (Н ЯМР) соли малоната эпинефрина.

На фиг. 2 иллюстрируется спектр порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) соли малоната эпинефрина.

На фиг. 3 иллюстрируется спектр дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) соли малоната эпинефрина.

На фиг. 4 иллюстрируются результаты термогравиметрического анализа соли малоната эпинефрина.

Подробное описание сущности изобретения

Настоящее изобретение в целом относится к новой кристаллической соли эпинефрина. Обнаружена новая соль эпинефрина, малонат эпинефрина, которая может быть получена в кристаллической форме, обладающей свойствами, желательными для фармацевтической композиции, включая, например, сублингвальные и буккальные фармацевтические композиции.

Прежде чем настоящее изобретение будет подробно описано ниже, следует понимать, что это изобретение не ограничивается конкретной методологией, протоколами и реагентами, описанными в данном документе, поскольку они могут варьироваться. Также следует понимать, что используемая в данном документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения, которое будет ограничено только прилагаемой формулой изобретения. Если не указано иное, все употребляемые в данном документе технические и научные термины имеют общепринятые значения, понятные любому специалисту в данной области техники, к которой имеет отношение настоящее изобретение.

Термин "около", при использовании в связи с числовым значением, предназначен для охвата числовых значений в пределах диапазона, имеющего нижний предел, который на 5% меньше указанного числового значения, и имеющего верхний предел, который на 5% больше указанного числового значения.

Используемые в данном документе термины "лечить", "лечение" или "терапия", применяемые в отношении заболевания или расстройства, означают выполнение одного или более из следующих действий: (а) уменьшение тяжести и/или продолжительности расстройства; (б) ограничение или предотвращение развития симптомов, характерных для расстройств, подлежащих лечению; (с) ингибирование обострения симптомов, характерных для расстройств, подлежащих лечению; (d) ограничение или предотвращение рецидива расстройства (расстройств) у пациентов, у которых ранее было расстройство(а); и (е) ограничение или предотвращение повторения симптомов у пациентов, у которых ранее были симптомы расстройства (расстройств).

"Фармацевтическая композиция" согласно изобретению может быть представлена в форме композиции, при этом различные активные ингредиенты и разбавители и/или носители смешаны друг с другом, или может принимать форму комбинированного препарата, в котором активные ингредиенты присутствуют в частично или полностью другой форме. Примером такой комбинации или комбинированного препарата является составной комплект.

"Терапевтическое количество" или "терапевтически эффективное количество" представляет собой количество терапевтического агента, достаточное для достижения намеченной цели. Эффективное количество данного терапевтического агента будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как природа агента, способ введения, размер и вид животного, получающего терапевтический агент, и цель введения. Эффективное количество в каждом отдельном случае может быть определено эмпирически квалифицированным специалистом в соответствии со способами, принятыми в данной области техники.

В контексте данного документа термин "пациент" или "субъект" предпочтительно относится к человеку. Также включены любые млекопитающие или птицы, которым могут быть полезны описанные в данном документе соединения. Предпочтительно "субъект" или "пациент" выбран из группы, состоящей из лабораторных животных (например, мыши или крысы), домашних животных (включая, например, морскую свинку, кролика, курицу, индейку, свинью, овцу, козу, верблюда, корову, лошадь, осла, кошку или собаку) или других приматов, в том числе шимпанзе.

"Фармацевтически приемлемый" означает в целом безопасный при введении людям или животным. Предпочтительно фармацевтически приемлемым компонентом является тот, который был одобрен регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или внесен в реестр Фармакопеи США, опубликованный Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville Md., или внесенный в другой общепризнанный фармакопейный реестр, содержащий сведения о препаратах, предназначенных для лечения животных и, в частности, людей.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к малонату эпинефрина в кристаллической форме, имеющего вид белого порошка. Соль малоната эпинефрина может иметь раствори-

мость в воде 1142,7 мг/мл; рКа 5,47 и коэффициент разделения (logP) -3,00. Растворимость в воде соли малоната эpineфрина в кристаллической форме неожиданно оказалась существенно выше, чем растворимость в воде других солей эpineфрина. Высокая растворимость в воде делает соль малоната эpineфрина особенно хорошо подходящей для доставки лекарства через слизистые оболочки. Высокая биодоступность и быстрая доставка препарата особенно важны для эpineфрина, который используется для лечения анафилактической реакции, иногда в экстренных ситуациях. Кроме того, соль малоната эpineфрина не является гигроскопичной и может демонстрировать благоприятный профиль стабильности через 7, 14, 30, 60, 90, 120 или 150 дней.

Соль малоната эpineфрина может быть практически чистой. Например, соль малоната эpineфрина может иметь чистоту равную или более 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8 или 99,9%.

Соль малоната эpineфрина может иметь спектр протонного магнитного резонанса (Н ЯМР), как проиллюстрировано на фиг. 1.

Соль малоната эpineфрина может иметь спектр порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), как проиллюстрировано на фиг. 2. Как проиллюстрировано на фиг. 2, соль малоната эpineфрина может быть полиморфом, характеризующимся рентгеновским порошковым спектром, имеющим один или более пиков, выраженных как 2 θ , при около 12,1843, 13,4653, 14,2595, 14,6991, 15,8664, 17,3570, 17,9004, 19,5883, 20,4659, 21,5801, 22,3908, 22,9301, 23,8776, 24,6585, 25,3418, 26,0105, 26,4829, 25,3418, 26,0105, 26,4829, 27,2385, 27,8939, 29,4741, 33,2425, 34,2629, 34,8439.

Соль малоната эpineфрина может иметь максимальную температуру плавления при дифференциальной сканирующей калориметрии от около 101 до около 106°C, предпочтительно от около 102 до 104°C, как проиллюстрировано на фиг. 3.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соль малоната эpineфрина. Фармацевтическая композиция может быть пригодной для перорального, ректального, внутрижелудочного, местного, внутримозгового, интраназального и парентерального введения. Фармацевтическую композицию можно вводить в виде любой фармацевтически приемлемой лекарственной формы, включая твердые, полутвердые или жидкие лекарственные формы, такие как, например таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы, порошки, жидкости, суспензии и т.п., предпочтительно в стандартных лекарственных формах, подходящих для однократного введения точных доз, с немедленным высвобождением или в лекарственных формах с замедленным или контролируемым высвобождением для пролонгированного введения соединения с предварительно определенной скоростью. Фармацевтическая композиция может содержать обычный фармацевтический носитель или наполнитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению и, кроме того, может содержать другие лекарственные средства, фармацевтические агенты, носители, адъюванты и т.п. Фармацевтическая композиция может содержать от 1 до 95% по массе соли малоната эpineфрина или более предпочтительно от 2 до 50% по массе, от 5 до 20% по массе, от 10 до 20% по массе или от 5 до 15% по массе соли малоната эpineфрина. Кроме того, фармацевтическая композиция может демонстрировать благоприятный профиль стабильности через 7, 14, 30 дней или более.

В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция подходит для введения через слизистые оболочки в форме сублингвальной или буккальной таблетки. Фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически эффективное количество соли малоната эpineфрина. В определенных вариантах осуществления фармацевтической композиции, подходящая для чрескожного введения в форме сублингвальной или буккальной таблетки, содержит свободное основание эpineфрина в количестве от 0,3 до 10 мг. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать наполнитель (например, микрокристаллическую целлюлозу) и разрыхлитель (например, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения или сшитый поливинилпирролидон (кросповидон)). В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция может дополнительно содержать смазывающее вещество (например, стеарат магния) и/или глидант (например, диоксид кремния). В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция может дополнительно содержать разбавитель (например, маннит). В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция может дополнительно содержать агент, регулирующий pH (например, лимонную кислоту).

В определенных вариантах осуществления соотношение наполнителя к разрыхлителю может составлять около 9:1, 9,5:0,5, 8:2, 7:3 и 6:4. Фармацевтические композиции могут обеспечить быстрое и полное или практически полное распадение буккальной или сублингвальной таблетки и может регулироваться для контроля скорости распада таблетки. Например, чем выше коэффициент разрыхления, тем медленнее распадается таблетка из-за меньшего проникновения воды в таблетку вследствие капиллярного действия. В определенных вариантах осуществления буккальная или сублингвальная таблетка способна по существу или полностью распасться за время, менее или равное 30 с. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции могут содержать один или более наполнителей, один или более разрыхлителей, одно или более смазывающих веществ и, возможно, другие вспомогательные вещества, известные в данной области техники. Например, фармацевтическая композиция может содержать один или более из разбавителей, связующих веществ, глидантов, красителей, ароматизаторов, аген-

тов, регулирующих pH, материалов для покрытия и т.п., как было бы понятно специалисту в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит наполнитель, который представляет собой микрокристаллическую целлюлозу (например, Ceolus®-PH-301 или Ceolus KG 802). В других вариантах осуществления наполнитель может представлять собой один или более из следующих компонентов: лактозу, карбонат кальция, бикарбонат кальция, фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция, сульфат кальция, силикат кальция, порошки целлюлозы, декстрозу, декстраты, декстраны, крахмалы, прежелатинизированные крахмалы, сахарозу, ксилитол, лактит, сорбит, бикарбонат натрия, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и тому подобное. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит наполнитель в количестве 15-35% по массе, более предпочтительно от 20 до 30% по массе или от 22 до 27% по массе или наиболее предпочтительно около 25% по массе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель, который представляет собой сшитый поливинилпирролидон (кросповидон) или гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения. В других вариантах осуществления разрыхлитель может представлять собой одно или более из следующих веществ: перекрестно-сшитые целлюлозы, такие как перекрестно-сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия, перекрестно-сшитые карбоксиметилцеллюлозы или перекрестно-сшитые кроскармеллозы, перекрестно-сшитые крахмалы, такие как крахмалгликолят натрия (например, Explotab®) и другие перекрестно-сшитые полимеры. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель в количестве от 2 до 20% по массе, более предпочтительно от 5 до 15% по массе или от 5 до 10% по массе или наиболее предпочтительно от около 6 до 8% по массе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит смазывающее вещество, которое представляет собой стеарат магния, и/или глидант, который представляет собой диоксид кремния. Смазывающие вещества представляют собой соединения, которые предотвращают, уменьшают или ингибируют адгезию или трение материалов. Глиданты представляют собой соединения, улучшающие текучесть композиции. В других вариантах осуществления смазывающие вещества и глиданты могут представлять собой одно или более из следующих соединений: стеариновая кислота, гидроксид кальция, тальк, стеарилфумерат натрия, углеводород, такой как минеральное масло, или гидрогенизированное растительное масло, такое как гидрированное соевое масло, высшие жирные кислоты, соответствующие соли щелочных и щелочноземельных металлов, таких как алюминий, кальций, магний, цинк, стеараты натрия, глицерин, воски, Stearowet®, борная кислота, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль (например, ПЭГ-4000) или метоксиполиэтиленгликоль, олеат натрия, бензоат натрия, глицерил бегенат, полиэтиленгликоль, лаурилсульфат магния или натрия, коллоидный диоксид кремния, крахмал, такой как кукурузный крахмал, силиконовое масло. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит смазывающее вещество и/или глидант, индивидуально в количестве от 0,1 до 5% по массе, более предпочтительно от 0,5 до 4% по массе или наиболее предпочтительно от около 1 до 3% по массе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит разбавитель, которым является маннит. В других вариантах осуществления разбавителем может быть лактоза, крахмал, сорбит, декстроза, трикальцийфосфат, фосфат кальция, безводная лактоза, высушенная распылением лактоза, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза, стеарат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, разбавители на основе сахарозы, моногидрат одноосновного сульфата кальция, дигидрат сульфата кальция, тригидрат лактата кальция, декстраты, гидролизованная аммиачная целлюлоза, твердые вещества гидролизованных злаков, глицин, каолин или хлорид натрия. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит разбавитель в количестве от 25 до 75% по массе, более предпочтительно от 35 до 60% по массе, наиболее предпочтительно от 45 до 55% по массе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит агент, регулирующий pH, которым является лимонная кислота. В других вариантах осуществления агент, регулирующий pH, может быть борной кислотой, молочной кислотой, яблочной кислотой, фосфорной кислотой, одноосновным фосфатом натрия или винной кислотой. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит разбавитель в количестве от 0,1 до 3% по массе, более предпочтительно от 0,1 до 2% по массе или наиболее предпочтительно от около 0,1 до 1% по массе.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические составы можно изготавливать с помощью прямого прессования. Как будет понятно специалисту в данной области техники, фармацевтические композиции могут быть разработаны и получены, как описано в публикации Keith J. Simons et al., Fast-Disintegrating Sublingual Tablets: Effect of Epinephrine Load on Tablet Characteristics, AAPS PharmSciTech 7(2):E41 (Feb. 2006), которая включена в данный документ посредством ссылки.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу производства соли

малоната эpineфрина. Способ может включать добавление малоновой кислоты к раствору, содержащему эpineфрин и растворитель. Малоновая кислота может быть добавлена к раствору в соотношении по меньшей мере 0,001:1, по меньшей мере 0,01:1, по меньшей мере 1:1, по меньшей мере 2:1, по меньшей мере 3:1, по меньшей мере 5:1, по меньшей мере 10:1, по меньшей мере 25:1, по меньшей мере 50:1, по меньшей мере 100:1, по меньшей мере 500:1 относительно эpineфрина. Малоновая кислота может быть добавлена к раствору в соотношении, меньшем или равном 100:1, меньшем или равном 500:1, меньшем или равном 100:1, меньшем или равном 75:1, меньшем или равном 5:1, меньшем или равном 3:1, меньшем или равном 2:1, меньшем или равном 1:1. В определенных вариантах осуществления малоновая кислота может быть добавлена к раствору в соотношении от 0,01:1 до 3:1. В предпочтительном варианте осуществления малоновая кислота может быть добавлена к раствору в эквиваленте 1:1 относительно эpineфрина. Способ может дополнительно включать перемешивание раствора. Способ может дополнительно включать добавление к раствору дополнительного растворителя. Способ может дополнительно включать перемешивание раствора. Способ может дополнительно включать осаждение соли эpineфрина из раствора. Способ может дополнительно включать фильтрацию осадка. Способ может дополнительно включать высушивание осадка. В способе растворителем может быть спирт, кетон или сложный эфир. Примеры растворителей для использования в настоящем изобретении включают метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, втор-бутанол, трет-бутанол, н-пентанол, 2-метилбутанол, 3-метилбутанол, гексанол, ацетон, метилэтилкетон и этилацетат. В предпочтительном варианте осуществления растворителем является этанол.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения пациента. Пациент может являться пациентом, страдающим аллергическим состоянием, например анафилаксией, астмой или бронхиальной астмой. Способ включает введение фармацевтически эффективного количества малоната эpineфрина пациенту, нуждающемуся в таком лечении, включая, например, пациентов, у которых возникла анафилактическая реакция. Способ может включать введение таблетки для буккального или сублингвального введения пациенту, страдающему аллергическим состоянием.

Следующие ниже примеры иллюстрируют определенные варианты осуществления изобретения без ограничения.

Примеры

Хотя в данном документе были описаны различные варианты осуществления, следует понимать, что они представлены только в качестве примера, а не ограничения. Таким образом, широта и объем настоящего раскрытия не должны ограничиваться каким-либо из описанных примерных вариантов осуществления. Более того, любая комбинация описанных элементов во всех их возможных вариациях охватывается раскрытием, если иное не указано в данном документе или иным образом явно не противоречит контексту.

Пример 1. Приготовление соли малоната эpineфрина

Соль малоната эpineфрина получали с использованием следующего способа. Малоновую кислоту 2,3 г (1,0 экв.) добавляли к раствору 4 г (1,0 экв.) эpineфрина в EtOH (8 мл) при комнатной температуре. Реакционная смесь превращалась в прозрачный раствор после интенсивного перемешивания в течение 30 мин. Добавляли EtOH (10 мл) и в осадок выпадал белый твердый продукт. Смесь дополнительно перемешивали в течение 10 ч, фильтровали и сушили в вакууме с получением 5,7 г соли малоната эpineфрина (в виде белого порошка).

Пример 2. Физико-химические свойства соли малоната эpineфрина

Физические и химические свойства соли малоната эpineфрина из примера 1 оценивали и сравнивали с другими солями эpineфрина.

А. Растворимость

Растворимость соли малоната эpineфрина оценивалась и сравнивалась с другими солями эpineфрина. Испытания проводились с использованием весов Sartorius (модель SQP), Thermo HPLC (система UltiMate 3000, длина УФ-волны: 205 нм), и колонки Phenomenex Luna (5 мкм C18 (2), 4,6×250 мм). Температура колонки составляла 40°C, а температура автоматического дозатора была комнатной. Объем инъекции составлял 5 мкл.

Подвижную фазу А получали посредством взвешивания 4,0 г бисульфата тетраметиламмония (MERYER, партия № 77957139) и 1,1 натрия 1-гептасульфата (Admas-beta, партия № P1343755), и переноса материалов в колбу. 2 мл 0,1 моль/л раствора ЭДТА (торговая марка: Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., партия № 20150410) добавляли в колбу и доводили до объема 950 мл, используя воду. Раствор смешивали и доводили до pH 3,5 0,1н. раствором гидроксида натрия (торговая марка: Epoch, партия № 20161201). Подвижную фазу В получали с использованием этанола. Изократическое элюирование использовали при соотношении А/В 85/15. Время выполнения составляло 8 мин.

Использовали стандартный раствор, содержащий 10 мг стандарта, растворенного в 10 мл воды. Были приготовлены растворы испытуемых растворов и добавлена вода при температуре 25 ± 2°C. Каждые 5 мин раствор обрабатывали ультразвуком в течение 30 с. Растворение наблюдали в течение 30 мин, чтобы

убедиться, что раствор был насыщенным. Раствор фильтровали через мембрану 0,45 мкм и раствор разбавляли для испытания. Результаты исследования растворимости представлены в табл. 1.

Таблица 1

Соль	Растворимость (мг/мл)
малонат эpineфрина	1142,7
битартрат эpineфрина	827,0
фумарат эpineфрина	38,9
полусульфат эpineфрина	17,7
малеат эpineфрина	82,7

В. pH

Значение pH соли малоната эpineфрина оценивали и сравнивали с другими солями эpineфрина. Испытания проводились с использованием весов Sartorius (модель SQP) и pH-метра (марка: INESA, модель № PHS-3E). Взвешивали 20 мг образца и переносили в мерную колбу на 20 мл, при этом оставшаяся часть объема содержала воду. Раствор перемешивали. pH-метр калибровали стандартными буферными растворами pH 4,0 и 6,8 при 25°C. Результаты анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2

Соль	pH
малонат эpineфрина	4,34
битартрат эpineфрина	3,75
фумарат эpineфрина	3,77
полусульфат эpineфрина	7,14
малеат эpineфрина	4,48

С. pKa

Значение pKa соли малоната эpineфрина оценивали и сравнивали с другими солями эpineфрина. Испытания проводились с использованием весов Sartorius (модель SQP) и потенциометрического титратора (торговая марка: Methrom, модель № 905 Titrand). 0,17 г образца взвешивали и переносили в мерную колбу на 50 мл, при этом оставшаяся часть объема содержала деонизированную воду. Раствор перемешивали.

Раствор титровали 0,1 моль/л раствором NaOH, используя индикатор pH для указания конечной точки. Результаты анализа представлены в табл. 3.

Таблица 3

Соль	pKa
малонат эpineфрина	5,47
битартрат эpineфрина	4,20
фумарат эpineфрина	4,28
полусульфат эpineфрина	неопределенный
малеат эpineфрина	6,12

Д. Коэффициент распределения

Коэффициент распределения (logP) соли малоната эpineфрина оценивали и сравнивали с другими солями эpineфрина. Испытания проводились с использованием весов Sartorius (модель SQP), Thermo HPLC (система UltiMate 3000, длина УФ-волны: 205 нм), и колонки Phenomenex Luna (5 мкм C18 (2), 4,6×250 мм). Температура колонки составляла 40°C, а температура автоматического дозатора была комнатной. Объем инъекции составлял 5 мкл.

Подвижную фазу А получали посредством взвешивания 4,0 г бисульфата тетраметиламмония (MERYER, партия № 77957139) и 1,1 натрия 1-гептасульфата (Admas-beta, партия № P1343755) и переноса материалов в колбу. 2 мл 0,1 моль/л раствора ЭДТА (торговая марка: Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., партия № 20150410) добавляли в колбу и доводили до объема 950 мл, используя воду. Раствор смешивали и доводили до pH 3,5 0,1н. раствором гидроксида натрия (торговая марка: Epoch, партия № 20161201). Подвижную фазу В получали с использованием этанола. Изократическое элюирование использовали при соотношении А/В 85/15. Время выполнения составляло 8 мин.

Раствор гидрофосфата натрия готовили путем взвешивания 7,1 г гидрофосфата натрия (торговая марка: Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., партия № 20150910). Раствор лимонной кислоты готовили путем взвешивания 5,25 г гидратированной лимонной кислоты (торговая марка: General-Reagent, партия № 5949-29-1) и растворения в 1000 мл воды. Буферный раствор с pH 3,47 готовили путем доведения pH раствора гидрофосфата натрия до 3,47 с помощью раствора лимонной кислоты. Буферный раствор н-октанола получали смешиванием 100 мл н-октанола (торговая марка: Chinasun Specialty Products Co., Ltd., партия № 20160601) и 100 мл буферного раствора с pH 3,47 подвергали вибрации в течение 24 ч после чего раствор оставался в течение часа для разделения фазы н-октанола и буферной фазы с pH 3,47.

10 мг образца растворяли в 10 мл насыщенного раствора н-октанола и полностью перемешивали. Добавляли 10 мл насыщенного буферного раствора с pH 3,47 и перемешивали при 3000 об/мин в течение 1 ч. Через час пипеткой отбирали 1 мл раствора из фазы н-октанола и pH 3,47. Приготовили стандартный раствор, содержащий 1 мг/мл стандарта в разбавителе. Раствор на уровне чувствительности метода готовили из около 0,1% стандартного раствора. Раствор фазы н-октанола разбавляли 1 мл метанола для испытания. Непосредственно вводили фазовый раствор с pH 3,47. Коэффициент распределения рассчитывали по следующей формуле:

$$\lg P = \lg \frac{C_o}{C_w},$$

где C_o представляет собой равновесную концентрацию растворенного вещества в масляной фазе, а C_w представляет собой равновесную концентрацию растворенного вещества в водной фазе. Результаты анализа коэффициента распределения представлены в табл. 4.

Таблица 4

Соль	LogP
малонат эpineфрина	-3,00
битартрат эpineфрина	-2,95
фумарат эpineфрина	-3,00
полусульфат эpineфрина	Н/П
малеат эpineфрина	-3,01

Пример 3. Приготовление фармацевтических композиций, содержащих соль малоната эpineфрина

Были приготовлены фармацевтические композиции, содержащие соль малоната эpineфрина и другие соли эpineфрина. Была приготовлена сублингвальная таблетка, содержащая 10 мг эpineфрина (рассчитано на основе эpineфрина). Композиция дополнительно содержит микрокристаллическую целлюлозу (РН-301) в качестве наполнителя, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу в качестве разрыхлителя и стеарат магния в качестве смазывающего вещества. Таблетки получали прямым прессованием с использованием диапазона сил сжатия при массе таблетки около 80 мг.

Пример 4. Проницаемость фармацевтических композиций *in vitro*

Проверяли проницаемость *in vitro* фармацевтических композиций из примера 3. Испытания проводились с использованием инструментов для тестирования трансдермальной диффузии лекарственных препаратов (торговая марка Huanghai, № модели RJY-6B), весы Sartorius (Модель SQP), pH-метр INESA (Модель PHS-3E), Thermo HPLC (Система UltiMate 3000, длина УФ-волны: 205 нм) и колонки Phenomenex Luna (5 мкм C18 (2), 4,6×250 мм). Температура колонки составляла 40°C, а температура автоматического дозатора была комнатной. Объем инъекции составлял 5 мкл.

Подвижную фазу А получали посредством взвешивания 4,0 г бисульфата тетраметиламмония (MERYER, партия № 77957139) и 1,1 натрия 1-гептасульфата (Admas-beta, партия № P1343755), и переноса материалов в колбу. 2 мл 0,1 моль/л раствора ЭДТА (торговая марка: Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., партия № 20150410) добавляли в колбу, и доводили до объема 950 мл, используя воду. Раствор смешивали и доводили до pH 3,5 0,1н. раствором гидроксида натрия (торговая марка: Епох, партия № 20161201). Подвижную фазу В получали с использованием метанола. Изократическое элюирование использовали при соотношении А/В 85/15. Время выполнения составляло 10 мин.

Диффузию солей эpineфрина *in vitro* оценивали с использованием ячеек Франца с ВД 20 мм и объемом резервуара 7 мл. Диализные мембраны (диализные мембраны Spectra/Por® с молекулярной массой 1000 Да) использовали для моделирования подязычной слизистой оболочки в испытаниях на проницаемость *in vitro*. Анализируемое содержание активных компонентов было обнаружено в принимающих пулах. Приемную камеру с магнитной мешалкой заполняли фосфатным буферным раствором (pH 7,4) в качестве диффузионной среды. Температура водяной бани была установлена равной 37°C, и вода циркулировала в ячейках Франца.

Каждую таблетку помещали в центр донорской камеры на мембране с T_0 и 2 мл искусственной слюны (торговая марка: Biomart, торговая марка №. GL0305) добавляли для облегчения распада и растворения таблеток. Аликвоты объемом 1 мл отбирали из приемной камеры через 10, 30, 60, 90 и 120 мин. Извлеченные объемы пополнились свежей средой. Образцы переносили во флаконы для ВЭЖХ для анализа ВЭЖХ. Результаты анализа проницаемости *in vitro* представлены в табл. 5.

Таблица 5

Соль эpineфрина	Содержание диффузии (%) 120 мин.
эpineфриновая основа	10,5
гидрохлорид эpineфрина	44,0
битартрат эpineфрина	67,8
малонат эpineфрина	57,5
фумарат эpineфрина	54,4
полусульфат эpineфрина	42,7
малеат эpineфрина	63,5

Пример 5. Стабильность фармацевтических композиций

Испытали стабильность фармацевтических композиций из примера 3. Исследования стабильности проводились для упакованных солей эpineфрина при 25°C/относительной влажности 60% и 40°C/относительной влажности 75%, а также для образцов без упаковки и на свету (4500 люкс) в течение одного месяца. Внешний вид, анализируемое содержание и родственные вещества исследовали через 5, 7, 14 и 30 дней.

Содержание анализа проверяли с использованием весов Sartorius (модель SQP), pH-метра INESA (модель PHS-3E), Thermo HPLC (система UltiMate 3000, длина волны УФ: 205 нм) и колонки Phenomenex Luna (5 мкм C18 (2), 4,6×250 мм). Температура колонки составляла 40°C, а температура автоматического дозатора была комнатной. Объем инъекции составлял 5 мкл.

Подвижную фазу А получали посредством взвешивания 4,0 г бисульфата тетраметиламмония (MERYER, партия № 77957139) и 1,1 натрия 1-гептасульфата (Admas-beta, партия № P1343755) и переноса материалов в колбу. 2 мл 0,1 моль/л раствора ЭДТА (торговая марка: Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., партия № 20150410) добавляли в колбу и доводили до объема 950 мл, используя воду. Раствор смешивали и доводили до pH 3,5 0,1н. раствором гидроксида натрия (торговая марка: Enox, партия № 20161201). Подвижную фазу В получали с использованием метанола. Изократическое элюирование использовали при соотношении А/В 85/15. Время выполнения составляло 10 мин.

Содержание анализа анализировали путем растворения 20 мг каждого исследуемого образца в 50 мл подвижной фазы А (0,4 мг/мл) в качестве раствора для анализа. Образец использовали и тестировали сразу после приготовления в защищенном от света месте.

Чистоту проверяли с помощью весов Sartorius (модель SQP), pH-метра INESA (модель PHS-3E), Thermo HPLC (система UltiMate 3000, длина волны УФ: 205 нм), и колонки Phenomenex Synergi (4 мкм Polar-RP 80A 250×4,6 мм). Температура колонки составляла 30°C, а температура автоматического дозатора была комнатной. Объем инъекции составлял 5 мкл.

Подвижную фазу А получали путем взвешивания 1,136 г дигидроортофосфата калия (торговая марка: CNW, партия № A1040040) и 1,74 г гидрокортофосфата калия (торговая марка: Ourchem, партия № 20160219) и переноса в 1000 мл воды. Значение pH доводили до $3,0 \pm 0,05$ ортофосфорной кислотой (торговая марка: Ourchem, партия № 4112K060). Раствор фильтровали через мембрану 0,45 мкм и дегазировали. Подвижную фазу В получали с использованием метанола. Время выполнения составляло 50 минут. Использовали набор градиента, указанный в табл. 6.

Таблица 6

Время (мин)	Скорость		
	потока	А (%)	С (%)
	(мл/мин)		
0	0,5	100	0
5	0,5	100	0
20	0,5	95	5
35	0,5	50	50
37	0,5	100	0
50	0,5	100	0

Чистоту анализировали путем растворения 10 мг каждого исследуемого образца в 25 мл подвижной фазы А (0,4 мг/мл) в качестве проверочного раствора чистоты и родственного вещества. Образец использовали и тестировали сразу после приготовления в защищенном от света месте. Внешний вид, анализируемое содержание и родственные вещества через 5, 7, 14 и 30 дней при различных условиях представлены в табл. 7-9.

Таблица 7. Исследование долгосрочной стабильности при $25 \pm 2^\circ\text{C}/60\% \text{ОВ} \pm 5 \text{ОВ}$

Эпинефрин					
Исследование	0 дней	5 дней	7 дней	14 дней	30 дней
Внешний вид	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок
Содержание (%)	100,00	100,03	99,73	99,84	99,78
Родственные примеси (%)	0,13	0,14	0,14	0,12	0,14
Малонат эпинефрина					
Исследование	0 дней	5 дней	7 дней	14 дней	30 дней
Внешний вид	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок
Содержание (%)	100,00	99,94	99,62	98,81	100,64
Родственные примеси (%)	0,01	0,02	0,02	0,05	0,05
Битартрат эпинефрина					
Исследование	0 дней	5 дней	7 дней	14 дней	30 дней
Внешний вид	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок
Содержание (%)	100,00	100,05	100,83	99,82	100,33
Родственные примеси (%)	0,08	0,08	0,08	0,09	0,09
Малеат эпинефрина					
Исследование	0 дней	5 дней	7 дней	14 дней	30 дней
Внешний вид	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок
Содержание (%)	100,00	99,50	99,97	99,43	100,69
Родственные примеси (%)	0,17	0,18	0,17	0,16	0,17

Таблица 8. Ускоренное исследование стабильности при 40±2°C/75% ОВ ± 5ОВ

Эпинефрин					
Исследование	0 дней	5 дней	7 дней	14 дней	30 дней
Внешний вид	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок
Содержание (%)	100,00	99,94	100,67	98,97	100,62
Родственные примеси (%)	0,13	0,16	0,15	0,17	0,20
Малонат эпинефрина					
Исследование	0 дней	5 дней	7 дней	14 дней	30 дней
Внешний вид	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок
Содержание (%)	100,00	100,25	101,64	99,63	99,87
Родственные примеси (%)	0,01	0,03	0,02	0,08	0,11
Битартрат эпинефрина					
Исследование	0 дней	5 дней	7 дней	14 дней	30 дней
Внешний вид	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок
Содержание (%)	100,00	100,43	100,84	100,17	100,96
Родственные примеси (%)	0,08	0,09	0,09	0,09	0,10
Малеат эпинефрина					
Исследование	0 дней	5 дней	7 дней	14 дней	30 дней
Внешний вид	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок
Содержание (%)	100,00	99,30	97,76	99,24	100,19
Родственные примеси (%)	0,17	0,17	0,18	0,16	0,16

Таблица 9. Исследование устойчивости при освещении (4500 люкс) на воздухе

Эпинефрин					
Исследование	0 дней	5 дней	7 дней	14 дней	30 дней
Внешний вид	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок
Содержание (%)	100,00	100,53	99,27	99,21	98,24
Родственные примеси (%)	0,13	0,15	0,18	0,18	0,21
Малонат эпинефрина					
Исследование	0 дней	5 дней	7 дней	14 дней	30 дней
Внешний вид	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок
Содержание (%)	100,00	99,81	98,76	99,83	100,64
Родственные примеси (%)	0,01	0,03	0,03	0,06	0,04
Битартрат эпинефрина					
Исследование	0 дней	5 дней	7 дней	14 дней	30 дней
Внешний вид	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок
Содержание (%)	100,00	99,71	102,34	100,43	100,39
Родственные примеси (%)	0,08	0,10	0,10	0,09	0,09
Малеат эпинефрина					
Исследование	0 дней	5 дней	7 дней	14 дней	30 дней
Внешний вид	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок
Содержание (%)	100,00	99,86	100,61	99,84	100,47
Родственные примеси (%)	0,17	0,18	0,19	0,16	0,17

Пример 6. Расширенное исследование стабильности малоната эpineфрина без влажности

Было проведено пятимесячное исследование стабильности соли малоната эpineфрина при 30°C и 40°C без влажности. Соль малоната эpineфрина была упакована, чтобы избежать света и влажности. Образцы готовили в бутылке из коричневого стекла с внешней упаковкой, представляющей собой мешок из алюминиевой фольги, и образцы хранили между слоями осушающих силикагелей. Внешний вид, остаточный материал, чистота, ТГА и ДСК анализировались каждый месяц. Результаты испытаний на стабильность при 30°C представлены в табл. 10, а результаты испытаний на стабильность при 40°C представлены в табл. 11.

Таблица 10. Результаты исследования стабильности при 30°C

Момент времени (Месяц)	Внешний вид	Остаточный материал (%)	Чистота	ТГА	ДСК
0	Беловатый порошок	--	99,96%	0,32%	Начало: 98,8°C Конец: 104,25°C
1	Беловатый порошок	100,31%	99,96%	0,60%	Начало: 98,80°C Конец: 103,99°C
2	Беловатый порошок	99,42%	99,96%	0,19%	Начало: 99,27°C Конец: 104,47°C
3	Беловатый порошок	99,44%	99,96%	0,90%	Начало: 98,72°C Конец: 104,23°C
4	Беловатый порошок	99,31%	99,73%	0,69%	Начало: 99,12°C Конец: 103,62°C
5	Беловатый порошок	100,22%	99,96%	0,51%	Начало: 98,71°C Конец: 103,92°C

Таблица 11. Результаты исследования стабильности при 40°C

Момент времени (Месяц)	Внешний вид	Остаточный материал (%)	Чистота	ТГА	ДСК
0	Беловатый порошок		99,96%	0,32%	Начало: 98,8°C Конец: 104,25°C
1	Беловатый порошок	99,59%	99,97%	0,16%	Начало: 98,89°C Конец: 104,41°C
2	Беловатый порошок	100,11%	99,96%	0,13%	Начало: 98,78°C Конец: 104,05°C
3	Беловатый порошок	98,97%	99,96%	0,51%	Начало: 98,69°C Конец: 103,33°C
5	Беловатый порошок	99,68%	99,96%	0,46%	Начало: 98,49°C Конец: 103,83°C

Пример 7. Исследование стабильности малоната эpineфрина при 25°C в воде

120-часовое исследование стабильности соли малоната эpineфрина при 25°C проводили в воде. Взвешивали 20 мг малоновой соли эpineфрина и помещали в мерную колбу объемом 50 мл. Образец растворяли, доводили до объема водой и хорошо перемешивали. Образец оставляли в печи при 25°C и образцы собирали через 0, 24, 48, 72, 96 и 120 ч. Разбавитель (подвижная фаза), используемый для исследования, был приготовлен путем смешивания около 1,36 г дигидроортофосфата калия и 1,74 г гидрокортофосфата калия в мерной колбе на 1000 мл и доведения pH до 3,0 с помощью ортофосфорной кислоты. Проверяли внешний вид и чистоту образцов. Результаты испытания стабильности при 25°C в воде представлены в табл. 12.

Таблица 12

Временной период	Внешний вид	Чистота
0 часов	Бесцветная жидкость	99,97%
24 часов	Бесцветная жидкость	99,79%
48 часов	Бесцветная жидкость	99,63%
72 часов	Бесцветная жидкость	99,51%
96 часов	Бесцветная жидкость	99,42%
120 часов	Бесцветная жидкость	99,34%

Пример 8. Исследование разложения малоната эpineфрина

Было проведено исследование разложения малоната эpineфрина с целью оценки влияния кислотного разложения, щелочного разложения, окисления и термического разложения (твердого вещества и раствора). Порядок выполнения различных условий изложен ниже.

Стандарт: 20 мг образца взвешивали и растворяли в мерной колбе на 50 мл, разбавляли до необходимого объема разбавителями и хорошо перемешивали.

Кислотное разложение: Взвешивали 20 мг образца и помещали в мерную колбу на 50 мл. В колбу добавляли 2 мл 2,0 моль/л HCl. Колбу помещали на водяную баню при 40°C на 7 дней.

Щелочное разложение: Взвешивали 20 мг образца и помещали в мерную колбу на 50 мл. В колбу добавляли 2 мл 0,05 моль/л NaOH. Колбу хранили при комнатной температуре 24 ч.

Окисление: Взвешивали 20 мг образца и помещали в мерную колбу на 50 мл. 2 мл 10% H₂O₂ добавили в колбу. Колбу помещали на водяную баню при 40°C на 44 ч.

Термическое разложение (раствор, 80°C): 20 мг образца взвешивали и растворяли в мерной колбе на 50 мл, разбавляли до необходимого объема разбавителями и хорошо перемешивали. Колбу помещали на водяную баню при 80°C на 46 ч.

Термическое разложение (твердое вещество, 80°C): 120 мг образца помещали в печь при 80°C на 7 дней.

Проверяли внешний вид и чистоту образцов. Результаты испытаний на разложение представлены в табл. 13.

Таблица 13

Тип разложения	Внешний вид	Чистота
Стандартный	Беловатый порошок	99,89%
Кислотное разложение	Бесцветная жидкость	91,96%
Щелочное разложение	Коричневая жидкость	98,68%
Окисление	Бесцветная жидкость	97,04%
Термическое разложение (твердое вещество)	Беловатый порошок	99,10%
Термическое разложение (раствор)	Бесцветная жидкость	96,04%

Пример 9. Сублингвальная фармацевтическая композиция малоната эpineфрина

Сублингвальную таблетку малоната эpineфрина получали, как изложено ниже. Фармацевтическая композиция представлена в табл. 14.

Таблица 14

Ингредиент	Композиция на единицу (мг)	% масса/масса
Малонат эpineфрина	31,36*	15,68%
Микрокристаллическая целлюлоза (Ceolus KG 802)	50	25,00%
Маннит(Mannitol Mannogem EZ)	98,64	49,32%
Сшитый поливинилпирролидон (кросповидон)	14	7,00%
Лимонная кислота (моногидрат лимонной кислоты)	1	0,50%
Диоксид кремния (Cabosil m5p)	2	1,00%
Стеарат магния	3	1,50%
Всего	200,00	100,00%

* 1 г малоната эpineфрина соответствует 0,638 г свободного основания эpineфрина. Каждая таблетка содержит 20,0 мг свободного основания эpineфрина. Таблетку готовили следующим образом. Малонат эpineфрина, микрокристаллическую целлюлозу, маннит и сшитый поливинилпирролидон просеивали через сито с размером ячеек 425 мкм. Лимонную кислоту просеивали через сито 850 мкм. Просеянный материал переносили в смесительный сосуд подходящего размера на 500 оборотов. Диоксид кремния просеивали через с размером ячеек 425 мкм. Диоксид кремния добавляли в смесительный сосуд на 125 оборотов. Стеарат магния просеивали через сито с размером ячеек 425 мкм. Стеарат магния добавляли в сосуд для смешивания на 125 оборотов. Таблетку смешивали путем сжатия 200 мг дозы с усилием от 0,5 до 5 кН.

Пример 10. Испытание стабильности сублингвальной фармацевтической композиции

Была испытана стабильность сублингвальной таблетки малоната эpineфрина, полученной в примере 9. Таблетки были упакованы по 20 таблеток во флакон, при этом каждый флакон содержал один 1,0-граммовый осушитель на основе кремнезема и полиэфирную спираль, достаточную для предотвращения движения таблетки. Флаконы закрывали крышкой, защищенной от доступа детей (CRC), с вкладышем для индукционного запечатывания и герметично закрывали. Флаконы помещали в камеру для испытания стабильности при 40 и 25°C. Стабильность образцов оценивали в исходной партии (t = 0), после 1 недели хранения (t = 1) и после 4 недель хранения (t = 4). Результаты исследования стабильности при 25°C представлены в табл. 15, а результаты испытания стабильности при 40°C представлены в табл. 16. В каждый

момент времени проводили анализ $n = 10$.

Таблица 15. Результаты исследования стабильности при 25°C

Время	Время удерживания	Площадь	(y-b)/m=x	DF	Эпинефрин FBEq мг/таблетка	LC (мг)	%LC	Всего % относительно	% масс. коррект. т. % анализа
t=0	8,289	21393253	0,401	500	20,069	20	100,3	0,67	101,9
t=1	8,218	19343265	0,400	500	20,006	20	100,0	0,69	101,7
t=4	8,165	3305927	0,401	500	20,055	20	100,3	0,75	100,0

Таблица 16. Результаты исследования стабильности при 40°C

Время	Время удерживания	Площадь	(y-b)/m=x	DF	Эпинефрин FBEq мг/таблетка	LC (мг)	%LC	Всего % относительно	% масс. коррект. т. % анализа
t=0	8,289	21393253	0,401	500	20,069	20	100,3	0,67	101,9
t=1	8,214	18861941	0,388	500	19,380	20	96,9	0,66	97,5
t=4	8,166	3254834	0,395	500	19,743	20	98,7	0,75	99,9

Как показано в табл. 15 и 16 в данном документе, фармацевтические композиции обладают неожиданной и удивительной стабильностью.

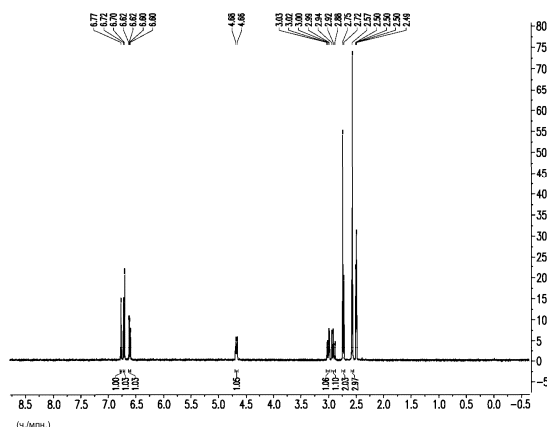
Пример 11. Испытание дисперсии сублингвальной фармацевтической композиции

Скорость диспергирования сублингвальных таблеток плацебо, аналогичную скорости, указанной в примере 9 (т.е., состава примера 9, не содержащего лекарственного препарата) испытывали после сублингвального введения. Таблетки плацебо имели тот же состав, что и композиции, представленная в примере 9, с одним отличием, заключающимся в том, что соль малоната эпинефрина была заменена дополнительным разбавителем (т.е., маннитом). Пять добровольцев поместили одну ромбовидную таблетку плацебо под язык без добавления воды или другой жидкости и измерили время, необходимое для полного диспергирования таблетки. Дисперсию определял по ощущениям и путем визуального подтверждения. Дисперсия была завершена у всех пяти добровольцев в течение 20-25 с. Как проиллюстрировано в данном примере 11, фармацевтические композиции давали неожиданную и удивительную скорость диспергирования.

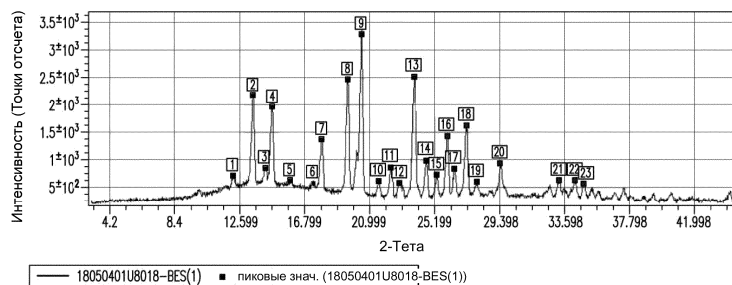
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль малоната эпинефрина в кристаллической форме.
2. Соль малоната эпинефрина по п.1, отличающаяся тем, что кристаллическая форма имеет спектр порошковой рентгеновской дифракции, имеющий один или более пиков, выраженных как 2 θ , при около 12,1843, 13,4653, 14,2595, 14,6991, 15,8664, 17,3570, 17,9004, 19,5883, 20,4659, 21,5801, 22,3908, 22,9301, 23,8776, 24,6585, 25,3418, 26,0105, 26,4829, 25,3418, 26,0105, 26,4829, 27,2385, 27,8939, 29,4741, 33,2425, 34,2629, 34,8439.
3. Фармацевтическая композиция, содержащая соль малоната эпинефрина по п.1 или 2 и фармацевтически приемлемый носитель.
4. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция подходит для перорального, ректального, внутрижелудочного, местного, внутримышечного, интраназального и парентерального введения.
5. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция подходит для сублингвального или буккального введения.
6. Фармацевтическая композиция по п.5, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит наполнитель и разрыхлитель.
7. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, а разрыхлитель представляет собой сшитый поливинилпирролидон.
8. Фармацевтическая композиция по п.7, отличающаяся тем, что наполнитель присутствует в количестве от 20 до 30% по массе, а разрыхлитель - в количестве от 5 до 15% по массе.
9. Фармацевтическая композиция по п.8, дополнительно содержащая смазывающее вещество и глидант.
10. Фармацевтическая композиция по п.9, отличающаяся тем, что смазывающее вещество представляет собой стеарат магния, а глидант представляет собой диоксид кремния.
11. Фармацевтическая композиция по п.10, дополнительно содержащая разбавитель.
12. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что разбавитель представляет собой маннит.

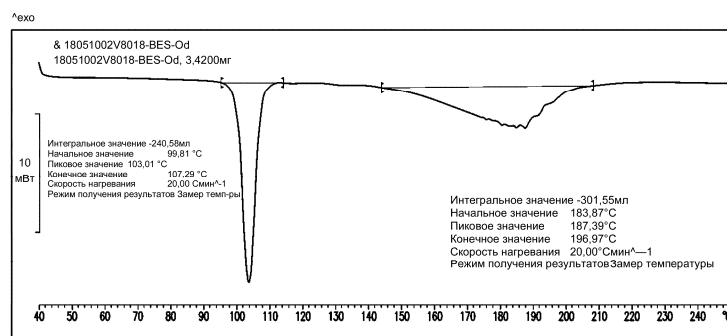
13. Фармацевтическая композиция по п.12, дополнительно содержащая лимонную кислоту.
14. Фармацевтическая композиция по п.5, отличающаяся тем, что композиция содержит от 0,3 до 10 мг свободного основания эpineфрина.
15. Фармацевтическая композиция по п.5, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция распадается менее чем за 30 с.
16. Способ производства соли малоната эpineфрина по п.1 или 2, включающий добавление малоновой кислоты к раствору, содержащему эpineфрин и растворитель; перемешивание раствора и осаждение соли малоната эpineфрина из раствора.
17. Способ по п.16, дополнительно включающий фильтрацию осадка.
18. Способ по п.17, дополнительно включающий высушивание осадка.
19. Способ по п.16, отличающийся тем, что малоновую кислоту добавляют в соотношении от около 0,01:1 до 3:1 относительно эpineфрина.
20. Способ по п.16, отличающийся тем, что растворитель выбран из группы, состоящей из метанола, этанола, н-пропанола, изопропанола, н-бутанола, втор-бутанола, трет-бутанола, н-пентанола, 2-метилбутанола, 3-метилбутанола и гексанола.
21. Способ по п.20, отличающийся тем, что растворитель представляет собой этанол.
22. Способ лечения пациента, страдающего аллергическим состоянием, включающий введение пациенту фармацевтически эффективного количества соли малоната эpineфрина по п.1 или 2.
23. Способ по п.22, отличающийся тем, что малонат эpineфрина вводят перорально, ректально, внутривентрикулярно, местно, внутримышечным способом, интраназально или парентерально.
24. Способ по п.22, отличающийся тем, что малонат эpineфрина вводят посредством буккальной или сублингвальной таблетки.
25. Способ по п.22, отличающийся тем, что аллергическое состояние выбрано из группы, состоящей из анафилактической реакции, астмы или бронхиальной астмы.
26. Способ по п.25, отличающийся тем, что аллергическое состояние представляет собой анафилактическую реакцию.



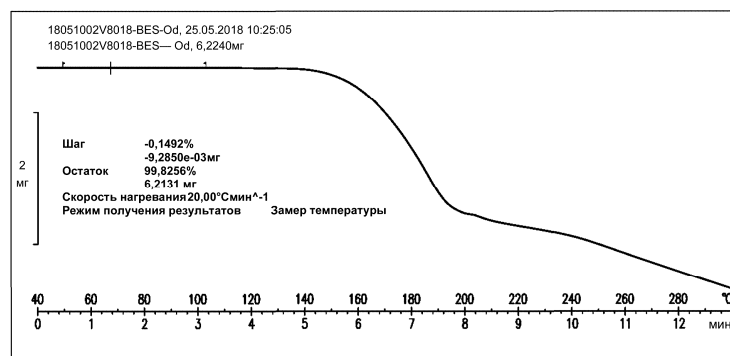
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

