

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291751** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.23

(22) Дата подачи заявки
2020.12.06

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A24B 15/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ЖИДКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЦИТИЗИН

(31) 19461613.2; 432155

(32) 2019.12.10

(33) EP; PL

(86) PCT/EP2020/084783

(87) WO 2021/115977 2021.06.17

(71) Заявитель:
АДАМЕД ФАРМА С.А. (PL)

(72) Изобретатель:

**Кубяк Бартлёмей, Ржаса Йоанна,
Заржицка Марёля, Гарбера Камиль
(PL)**

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, содержащей цитизин, по меньшей мере одно неорганическое средство, регулирующее pH, выбранное из группы, состоящей из неорганических кислот, неорганических буферов и солей неорганических кислот, и воду, где жидкая фармацевтическая композиция характеризуется значением pH от 3,0 до 7,5. Кроме того, настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции для применения в лечении зависимости от табакокурения и других форм никотиновой зависимости. Дополнительно, настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, содержащей цитизин, для перорального применения в лечении зависимости от табакокурения и других форм никотиновой зависимости.

A1

202291751

202291751

A1

P861994195EB

ЖИДКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЦИТИЗИН

Описание

5 Область техники, к которой относится изобретение

Настоящая заявка относится к жидкой фармацевтической композиции, содержащей цитизин, и жидкой фармацевтической композиции, предназначенной для применения.

Уровень техники

10 Употребление табака является ведущей причиной предупреждаемой заболеваемости и смертности от различных заболеваний в мире, ежегодно убивая более 8 миллионов человек во всем мире. Зависимость от никотина является основным препятствием на пути индивидуума к способности успешно и навсегда бросить курить. Поскольку никотиновые ацетилхолиновые
15 рецепторы (nAChR) играют главную роль в нейронном механизме, приводящем к никотиновой зависимости, они считаются основной мишенью для разработки терапевтических стратегий помощи в отказе от курения.

В области терапии отказа от курения многие виды лечения включают использование никотина в виде пластырей, жевательной резинки, таблеток,
20 распадающихся в полости рта, и ингаляторов. Данные препараты никотина имеют некоторые недостатки, такие как необходимость частого введения доз, болезненные ощущения во рту, диспепсия и иногда проблемы со сном. В дополнение к никотину в клинической практике находят применение два частичных агониста никотиновых рецепторов, варениклин и цитизин.

25 Цитизин применяется в качестве средства для отказа от курения с 1960-х годов в ряде стран Восточной и Центральной Европы, но остается относительно

неизвестным для остального мира. В последние годы возрос интерес к цитизину как альтернативе варениклину и никотину.

Цитизин представляет собой алкалоид растительного происхождения, содержащийся в семенах золотого дождевого дерева (*Cytisus laburnum*), широко распространено в Восточной Европе. Химически цитизин представляет собой (1R-цис)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-1,5-метано-8Н-пиридо[1,2-а][1,5]диазоцин-8-он и проявляет аффинность к специфическим субъединицам никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR). Он действует как частичный агонист субъединицы $\alpha 4\beta 2$ и очень сильно связывается с субъединицами никотиновых рецепторов $\alpha 3\beta 4$, $\alpha 7$. Аффинность к никотиновым рецепторам $\alpha 4\beta 2$ является высокой, $K_i = 0,45$ мкМ. Данные доклинических и клинических исследований свидетельствуют о широком терапевтическом диапазоне и благоприятном профиле безопасности. Фармакологически цитизин демонстрирует высокую степень сходства с никотином и вводится в малых дозах в виде таблеток или капсул в качестве заменителя никотина для смягчения тяги к никотину в ходе виллов терапии, направленных на снижение негативных последствий никотинизма. В последнее время стали доступны твердые лекарственные формы, содержащие цитизин: Tabex® (Sopharma), Desmoxan (Aflofarm Pharma), Recigar (Adamed Pharma).

Глотание пероральных препаратов в виде пилюль, таблеток или капсул представляет собой постоянную проблему для многих индивидуумов. Цитизин имеет сложную схему введения доз, требующую непрерывного введения в течение 25 дней и приема до 6 таблеток/капсул в сутки в первые дни лечения. Таким образом, недостаточное соблюдение схем приема пероральных препаратов может наблюдаться у пациентов с общими затруднениями глотания (дисфагией) – например, вследствие состояния, такого как инсульт или диабет.

Более того, таблетки или капсулы всегда следует принимать с достаточным количеством жидкости. Это часто является проблемой в местах, где непосредственный доступ к воде ограничен, особенно во время путешествий.

Кроме того, распространенным побочным эффектом цитизинсодержащих продуктов, который поражает приблизительно 35% пациентов, является сухость во рту, которая также усиливает неприятное ощущение отсутствия свежести в ротовой полости.

- 5 Следовательно, было бы желательно обеспечить более удобный способ перорального введения цитизина, жидкую композицию, подходящую для применения в виде жидкости, тумана, спрея или аэрозоля.

Жидкие композиции, содержащие цитизин, практически неизвестны. Только в заявке на патент Российской Федерации RU2593585 раскрыт раствор для
10 интраназального применения, содержащий цитизин, воду, гидрофосфат натрия и дигидрофосфат натрия в качестве регуляторов кислотности, EDTA, метилпарабен (парабен М) и пропилпарабен (парабен Р) в качестве консервантов, хлорид натрия в качестве соли, полисорбат в качестве соразтворителя и лимонную кислоту в качестве антиоксиданта. При этом в
15 заявке раскрыты три примера, демонстрирующие значения рН, составляющие 7,7 при концентрации цитизина 1 мг/мл (пример 2), 9,0 при концентрации цитизина 40 мг/мл (пример 1) и 9,3 при концентрации цитизина 100 мг/мл (пример 3). Варианты осуществления со значением рН 5,0 и фосфатным буфером не раскрыты.

20 **Сущность изобретения**

Настоящее изобретение предусматривает стабильную жидкую композицию на основе цитизина. Композицию по настоящему изобретению легко вводить, и она повышает удобство для пациента благодаря осторожному и быстрому нанесению композиции. Кроме того, композиция подходит для введения в виде
25 тумана, спрея или аэрозоля.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, содержащей:

- цитизин,

- по меньшей мере одно неорганическое средство, регулирующее pH, выбранное из группы, состоящей из неорганических кислот, неорганических буферов и солей неорганических кислот,

- воду,

5 где жидкая фармацевтическая композиция характеризуется значением pH от 3,0 до 7,5.

В одном варианте осуществления по меньшей мере одно неорганическое средство, регулирующее pH, выбрано из группы, состоящей из гидрофосфата, дигидрофосфата, гидрофосфатного/дигидрофосфатного буфера, хлористоводородной кислоты, фосфорной кислоты и их смесей. В одном предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере одно неорганическое средство, регулирующее pH, выбрано из группы, состоящей из гидрофосфата, дигидрофосфата или гидрофосфатного/дигидрофосфатного буфера.

15 В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно средство, регулирующее вязкость. В одном предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере одно средство, регулирующее вязкость, присутствует в количестве 0,01–3% по весу. В более предпочтительном варианте осуществления средство, регулирующее вязкость, представляет собой гиалуронат натрия или карбоксиметилцеллюлозу натрия. В наиболее предпочтительном варианте осуществления средство, регулирующее вязкость, представляет собой гиалуронат натрия.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один соразтворитель. В одном предпочтительном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один соразтворитель в количестве 5–50% по весу. В более предпочтительном варианте осуществления соразтворитель представляет собой глицерин или пропиленгликоль или их смесь.

В одном дополнительном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит подсластитель, выбранный из группы, состоящей из сахара или заменителя сахара и их смесей.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, определенной выше, для применения в лечении зависимости от табакокурения и других форм никотиновой зависимости. Предпочтительно состав предназначен для введения в ротовую полость субъекта в виде тумана или аэрозоля.

В третьем аспекте настоящее изобретение в целом относится к жидкой фармацевтической композиции на водной основе, содержащей цитизин, для перорального применения в лечении зависимости от табакокурения и других форм никотиновой зависимости.

Подробное описание изобретения

Как упоминалось выше, жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению не только обеспечивает стабильную композицию, содержащую цитизин, но также полученная композиция имеет приемлемый вкус.

Настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, содержащей:

- цитизин,

- по меньшей мере одно неорганическое средство, регулирующее pH, выбранное из группы, состоящей из неорганических кислот, неорганических буферов и солей неорганических кислот,

- воду,

где жидкая фармацевтическая композиция характеризуется значением pH от 3,0 до 7,5. Однако предпочтительно значение pH составляет от 5,0 до 7,0, наиболее предпочтительно значение pH составляет от 5,4 до 7,0.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что стабильность цитизина в жидких композициях сильно зависит от значения рН его раствора и от типа применяемого средства, регулирующего рН. Неожиданно было обнаружено, что жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению является стабильной, если жидкая фармацевтическая композиция характеризуется значением рН от 3,0 до 7,5, и если применялось неорганическое средство, регулирующее рН. Кроме того, оказалось, что при значениях рН ниже 3,0 вкус композиции являлся неприемлемым. Однако предпочтительно жидкая фармацевтическая композиция характеризуется значением рН от 5,0 до 7,0.

10 Цитизин обычно присутствует в количестве 0,1–10% по весу. Цитизин можно получить из коммерческих источников, таких как Shaanxi The River Pharmaceutical Co., Ltd.

По меньшей мере одно неорганическое средство, регулирующее рН, применяют для поддержания примерно постоянного значения рН жидкой фармацевтической композиции по настоящему изобретению с течением времени. Предпочтительно по меньшей мере одно неорганическое средство, регулирующее рН, должно присутствовать в количестве 0,5–10% по весу.

По меньшей мере одно неорганическое средство, регулирующее рН, выбрано из группы, состоящей из неорганических кислот, неорганических буферов и солей неорганических кислот. Разумеется, неорганическое средство, регулирующее рН, является фармацевтически приемлемым, а это означает, что оно является нетоксичным и его можно применять в фармацевтических композициях.

Цитизин имеет сильноосновный характер, следовательно, его можно применять с неорганической кислотой и солью неорганической кислоты для обеспечения самой буферной системы. В качестве альтернативы цитизин можно применять с неорганическим буфером.

В настоящем изобретении неорганические кислоты представляют собой типичные минеральные фармацевтически приемлемые кислоты.

Предпочтительно неорганическая кислота выбрана из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты или фосфорной кислоты.

В настоящем изобретении неорганические буферы представляют собой одну из
5 следующих пар: кислота/гидросоль кислоты, гидросоль/дигидросоль, кислота/дигидросоль кислоты. Предпочтительно неорганический буфер выбран из фосфорная кислота/дигидрофосфат, дигидрофосфат/гидрофосфат или фосфорная кислота/фосфат. Примерами таких буферов являются $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$, $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$, $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$. Наиболее
10 предпочтительным буфером является $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ или его калиевый эквивалент, такой как $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ или $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$, $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$.

В настоящем изобретении соль неорганической кислоты представляет собой соль, полученную посредством частичной нейтрализации неорганических
15 двупротонных или полипротонных кислот. Предпочтительно неорганические двупротонные или полипротонные кислоты представляют собой серную кислоту и фосфорную кислоту. Более предпочтительно соль неорганической кислоты выбрана из дигидрофосфата калия, гидрофосфата дикалия, дигидрофосфата натрия, гидрофосфата натрия и гидросульфата натрия.

Разумеется, по меньшей мере одно неорганическое средство, регулирующее pH,
20 выбрано и применяется в таком количестве, чтобы обеспечить требуемое значение pH жидкой фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Значение pH жидкой фармацевтической композиции можно измерить с применением прибора, представляющего собой потенциометрический pH-метр. Более подробный способ измерения значения pH
25 представлен в разделе "Примеры".

Предпочтительно жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению не содержит каких-либо органических солей, буферов или кислот в качестве средств, регулирующих pH. Предпочтительно жидкая фармацевтическая композиция не содержит лимонной кислоты или ее соли,

янтарной кислоты или ее соли, винной кислоты или ее соли, уксусной кислоты или ее соли в качестве средства, регулирующего pH.

Жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, как указано выше, демонстрирует высокую стабильность, например, в условиях "ускоренного старения" (40°C/75% RH) и/или в нормальных условиях (25°C/65% RH). Предпочтительно жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, как указано выше, демонстрирует высокую стабильность в нормальных условиях. Предпочтительно жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению демонстрирует высокую стабильность в условиях "ускоренного старения".

Жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также может содержать общепринятые добавки, которые можно применять в фармацевтической композиции, подходящей для перорального введения.

Предпочтительно жидкая фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно средство, регулирующее вязкость. С одной стороны, средство, регулирующее вязкость, придает жидкой фармацевтической композиции требуемую вязкость, а с другой стороны обеспечивает дополнительный увлажняющий эффект в ротовой полости при пероральном введении в виде тумана, спрея или аэрозоля.

В целом, по меньшей мере одно средство, регулирующее вязкость, присутствует в количестве 0,01–5% по весу.

По меньшей мере одно средство, регулирующее вязкость, может быть выбрано из агара, хитозана, каррагинана, трагаканта, ксантановой камеди, гуаровой камеди, альгиновой кислоты, пропиленгликольальгината, альгината натрия, карбоксиметилцеллюлозы кальция, карбоксиметилцеллюлозы натрия, коллоидного диоксида кремния, этилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гипромеллозы, метилцеллюлозы, желатина, глицерина, поливинилового спирта, повидона,

крахмала, гидроксипропила. Однако предпочтительно оно выбрано из гиалуроната натрия или карбоксиметилцеллюлозы натрия.

Неожиданно оказалось, что с гиалуронатом натрия достигаются отменные результаты. Он демонстрировал не только очень хороший увлажняющий эффект в ротовой полости, но и дополнительно улучшал стабильность.

Кроме того, жидкая фармацевтическая композиция может содержать по меньшей мере один соразтворитель. По меньшей мере один соразтворитель содержится для облегчения растворения добавок и/или для изменения вкуса жидкой фармацевтической композиции (например, для придания сладкого вкуса). Наличие соразтворителя не является обязательным; однако оно является предпочтительным. Если соразтворитель не добавляется, можно добавить по меньшей мере один солюбилизатор для облегчения растворения дополнительных добавок, как указано ниже. Такие солюбилизаторы могут быть выбраны из полуксамеров и Tween, предпочтительно из полуксамера 407 и Tween 80.

В целом, по меньшей мере один соразтворитель присутствует в количестве 5–50% по весу.

По меньшей мере один соразтворитель может быть выбран из пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, глицерина и этанола. Предпочтительно он выбран из пропиленгликоля или глицерина или их смеси.

Для улучшения органолептических свойств и маскировки вкуса жидкой фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением можно добавить по меньшей мере один подсластитель и/или по меньшей мере одну вкусоароматическую добавку.

Жидкая фармацевтическая композиция предпочтительно содержит подсластитель.

Подсластитель выбран из сахара, заменителя сахара и их смесей. Кроме того, он может быть выбран из эритрита, фруктозы, декстрозы, сахарина, сорбита, ксилита, маннита, мальтозы, мальтита, раствора мальтита, глюкозного сиропа, инулина, изомальта, сахарина натрия, цикламата натрия, сукралозы, сахарозы, ацесульфама калия или аспартама. Предпочтительно подсластитель выбран из ксилита, маннита, ацесульфама К, аспартама, эритрита, мальтита или сахарозы. Более того, по меньшей мере одна вкусоароматическая добавка может быть выбрана из группы, включающей вкусоароматическую добавку "мята", вкусоароматическую добавку "тропические фрукты", вкусоароматическую добавку "банан", вкусоароматическую добавку "вишня" или вкусоароматическую добавку "апельсин".

Для предотвращения разложения в результате роста микроорганизмов можно добавить консервант.

Консервант может быть выбран из хлорида бензалкония, раствора хлорида бензалкония, хлорида бензетония, бензойной кислоты, бензилового спирта, бутилпарабена, метилпарабена, метилпарабена натрия, этилпарабена, пропилпарабена, пропилпарабена натрия, бромида цетримония, хлорида цетилпиридиния, хлорбутанола, хлоркрезола, крезол, фенола, бензоата калия, бензоата натрия, сорбата калия, сорбиновой кислоты, дегидроацетата натрия, пропионата натрия или тимеросала.

Предпочтительно консервант выбран из метилпарабена, пропилпарабена и бензоата натрия.

Жидкую фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно легко получить путем растворения цитизина в воде и по меньшей мере одного средства, регулирующего pH, с получением первого раствора, добавления дополнительных добавок и доведения водой до конечного объема.

В качестве альтернативы, например, при использовании соррастворителя, жидкую фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно легко

получить путем растворения цитизина в по меньшей мере одном соразтворителе и добавления воды и по меньшей мере одного средства, регулирующего pH, с получением первого раствора с последующим добавлением дополнительных добавок, и доведения водой до конечного объема.

- 5 В качестве альтернативы, например, при использовании по меньшей мере одного соразтворителя, средства, регулирующего вязкость, консерванта, подсластителя и вкусоароматической добавки жидкую фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно легко получить путем растворения всех добавок в воде с последующим растворением цитизина в такой предварительно
- 10 приготовленной смеси и доведения водой до конечного объема.

Полученную таким образом жидкую фармацевтическую композицию применяют в виде освежающего спрея для полости рта, аэрозоля или тумана для нанесения раствора непосредственно на ротовую полость и ее слизистую оболочку.

- 15 Полученную таким образом жидкую фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно перенести во флакон, снабженный распылителем, приспособленным для введения цитизина в дозе, составляющей 1,5 мг. Одну дозу можно легко вводить в ротовую полость человека при лечении зависимости от табакокурения и других форм никотиновой зависимости
- 20 согласно установленной схеме введения доз, раскрытой, например, в информационном листке к таблетке Recigar®.

- Настоящее изобретение в целом предусматривает жидкую фармацевтическую композицию, содержащую цитизин, для перорального применения в лечении зависимости от табакокурения и других форм никотиновой зависимости. Такая
- 25 жидкая фармацевтическая композиция, содержащая цитизин, для перорального применения является очень эффективной с точки зрения пациента. Ее можно вводить без необходимости приема дозы цитизина (в виде таблетки или капсулы) с достаточным количеством жидкости (воды, сока). Кроме того, в предпочтительном варианте осуществления, таком как жидкая

фармацевтическая композиция, содержащая цитизин, также содержится средство, регулирующее вязкость, определенное выше. В данном варианте осуществления средство, регулирующее вязкость, обеспечивает увлажняющий эффект в ротовой полости. В наиболее предпочтительном варианте осуществления средство, регулирующее вязкость, представляет собой гиалуронат, такой как гиалуронат натрия. Это очень важно, поскольку очень частым побочным эффектом является сухость во рту, которая также усиливает неприятное ощущение отсутствия свежести в ротовой полости. Для облегчения процесса введения, как правило, жидкую фармацевтическую композицию на водной основе, содержащую цитизин, для перорального применения предпочтительно вводят в виде аэрозоля, спрея или тумана с применением подходящего устройства, такого как распылитель (например, производства Аегоримп).

Примеры

15 Настоящее изобретение проиллюстрировано с помощью следующих примеров получения.

Способ измерения pH

pH измеряют в соответствии со статьей Европейской фармакопеи 2.2.3 при комнатной температуре (20–25°C) и атмосферном давлении с применением прибора, представляющего собой потенциометрический pH-метр (такой как 913 pH Meter Lab, LL-Unitrode easy Clean 1m), откалиброванного с применением буферных растворов с pH 2,00, 4,01 и 7,00.

Пример 1. Получение иллюстративных композиций

Композиция 1. Получение жидкого состава на основе цитизина с pH 6,0

25 Количественный состав данного состава раскрыт в таблице ниже. Цитизин растворяли в воде вместе с дигидратом NaH_2PO_4 и безводным Na_2HPO_4 с образованием первого раствора. Далее добавляли остальные компоненты,

ксилит, гиалуронат натрия, вкусоароматическую добавку "мята", парабен М, безводный глицерин, парабен М и пропиленгликоль. Раствор перемешивали до полного растворения. Наконец, к полученной смеси добавляли воду до требуемого объема.

- 5 Конечную фармацевтическую композицию переносили во флакон из HDPE, снабженный распылителем (например, производства Аегорипр).

Компонент	Количество
Цитизин	0,75%
Ксилит	10,00%
Гиалуронат натрия	0,04%
Вкусоароматическая добавка "мята"	0,075%
Дигидрат NaH_2PO_4	3,00%
Безводный Na_2HPO_4	0,30%
Парабен М	0,20%
Безводный глицерин	21,00%
Пропиленгликоль	21,00%
Вода	до 100%

Композиция 2. Получение жидкого состава на основе цитизина с рН 7,0

- 10 Применяли процедуру, идентичную процедуре для композиции 1, но соотношения ингредиентов были соответствующим образом изменены. Дигидрат NaH_2PO_4 заменяли моногидратом NaH_2PO_4 , а ксилит заменяли маннитом.

Компонент	Количество
Цитизин	1,50%
Маннит	5,00%
Гиалуронат натрия	0,10%
Вкусоароматическая добавка "тропические фрукты"	0,075%
Моногидрат NaH_2PO_4	2,00%
Безводный Na_2HPO_4	0,30%
Парабен М	0,10%
Безводный глицерин	11,00%
Пропиленгликоль	11,00%
Вода	до 100%

Композиция 3. Получение жидкого состава на основе цитизина с рН 6,8

Цитизин растворяли в воде вместе с NaH_2PO_4 с образованием первого раствора. Далее добавляли ксилит, карбоксиметилцеллюлозу натрия, безводный глицерин и пропиленгликоль. Раствор перемешивали до полного растворения. Наконец, к полученной смеси добавляли воду до требуемого объема.

Компонент	Количество
Цитизин	3,00%
Ксилит	5,00%
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	0,50%
Дигидрат NaH_2PO_4	4,00%
Глицерин 85% по весу	11,00%
Пропиленгликоль	25,00%
Вода	до 100%

5

Композиция 4. Получение жидкого состава на основе цитизина с рН 5,9

Цитизин растворяли в воде вместе с одноосновным фосфатом калия, хлоридом натрия и метилцеллюлозой с образованием первого раствора. Далее добавляли Tween 80, безводный глицерин и парабен Р. Раствор перемешивали до полного растворения. Наконец, к полученной смеси добавляли воду до требуемого объема.

10

Компонент	Количество
Цитизин	1,00%
Одноосновный фосфат калия	4,00%
Метилцеллюлоза	1,0%
Безводный глицерин	11,00%
Tween 80	0,05%
Хлорид натрия	0,5%
Парабен Р	0,05%
Вода	до 100%

Композиция 5. Получение жидкого состава на основе цитизина с рН 3

Цитизин растворяли в воде вместе с ксилитом, гиалуронатом натрия и бензоатом натрия с образованием первого раствора. Далее добавляли вкусоароматическую добавку "банан" и безводный глицерин. Раствор перемешивали до полного растворения. Затем добавляли хлористоводородную кислоту до получения рН 3,0. Наконец, к полученной смеси добавляли воду до требуемого объема.

15

Компонент	Количество
Цитизин	0,50%
Ксилит	15,00%
Гиалуронат натрия	0,10%
Вкусоароматическая добавка "банан"	0,10%
Бензоат натрия	0,10%
Безводный глицерин	11,00%
Хлористоводородная кислота	в достаточном количестве для получения pH 3,0
Вода	до 100%

Композиция 6. Получение жидкого состава на основе цитизина с pH 4,5

Цитизин растворяли в воде вместе с ксилитом, гиалуронатом натрия и бензоатом натрия с образованием первого раствора. Далее добавляли вкусоароматическую добавку "банан" и безводный глицерин. Раствор перемешивали до полного растворения. Затем добавляли разбавленную фосфорную кислоту до получения pH 4,5. Наконец, к полученной смеси добавляли воду до требуемого объема.

Компонент	Количество
Цитизин	0,50%
Ксилит	15,00%
Гиалуронат натрия	0,50%
Вкусоароматическая добавка "банан"	0,10%
Бензоат натрия	0,10%
Безводный глицерин	11,00%
Разбавленная фосфорная кислота	в достаточном количестве для получения pH 4,5
Вода	до 100%

Композиция 7. Получение жидкого состава на основе цитизина с pH 7,5

Цитизин растворяли в воде вместе с ксилитом, гиалуронатом натрия и дигидратом NaH_2PO_4 с образованием первого раствора. Далее добавляли вкусоароматическую добавку "мята", пропиленгликоль с парабенотом М и безводный глицерин. Раствор перемешивали до полного растворения. Наконец, к полученной смеси добавляли воду до требуемого объема.

Компонент	Количество
Цитизин	0,70%
Ксилит	7,00%
Гиалуронат натрия	0,05%
Вкусоароматическая добавка "мята"	0,10%
Дигидрат NaH_2PO_4	0,55%
Безводный глицерин	20,00%
Пропиленгликоль	20,00%
Парабен Р	0,06%
Вода	до 100%

Композиция 8. Получение жидкого состава на основе цитизина с рН 6,9

Цитизин растворяли в воде вместе с ацесульфамом К, фосфорной кислотой и дигидратом NaH_2PO_4 с образованием первого раствора. Далее добавляли пропиленгликоль с парабеном М, безводный глицерин и вкусоароматическую добавку "мята". Раствор перемешивали до полного растворения. Наконец, к полученной смеси добавляли воду до требуемого объема.

Компонент	Количество
Цитизин	1,00%
Ацесульфам К	0,10%
Вкусоароматическая добавка "мята"	0,05%
Дигидрат NaH_2PO_4	1,00%
Фосфорная кислота	0,10%
Безводный глицерин	11,00%
Пропиленгликоль	11,00%
Парабен М	0,10%
Вода	до 100%

Композиция 9. Получение жидкого состава на основе цитизина с рН 6,9

Цитизин растворяли в воде вместе с аспартамом, дигидратом NaH_2PO_4 и гидроксипропилметилцеллюлозой с образованием первого раствора. Далее добавляли вкусоароматическую добавку "апельсин" и пропиленгликоль. Раствор перемешивали до полного растворения. Наконец, к полученной смеси добавляли воду до требуемого объема.

Компонент	Количество
Цитизин	0,30%
Аспартам	0,20%
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,50%
Вкусоароматическая добавка "апельсин"	0,05%
Дигидрат NaH_2PO_4	3,00%
Пропиленгликоль	15,00%
Вода	до 100%

Композиция 10. Получение жидкого состава на основе цитизина с рН 5,9

5 Пропиленгликоль и парабен М растворяли в небольшом количестве воды вместе с эритритом, гидроксиэтилцеллюлозой и дигидратом NaH_2PO_4 с образованием первого раствора. Далее добавляли цитизин и вкусоароматическую добавку "вишня". Раствор перемешивали до полного растворения. Наконец, к полученной смеси добавляли воду до требуемого объема.

Компонент	Количество
Цитизин	0,50%
Эритрит	1,00%
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,50%
Вкусоароматическая добавка "вишня"	0,05%
Дигидрат NaH_2PO_4	3,00%
Парабен М	0,10%
Пропиленгликоль	5,00%
Вода	до 100%

Композиция 11. Получение жидкого состава на основе цитизина с рН 5,0

10 Цитизин растворяли в воде вместе с мальтитным сиропом, дигидратом NaH_2PO_4 и карбоксиметилцеллюлозой натрия с образованием первого раствора. Далее добавляли вкусоароматическую добавку "вишня", пропиленгликоль с парабенами М и Р. Раствор перемешивали до полного растворения. Наконец, к полученной смеси добавляли воду до требуемого объема.

Компонент	Количество
Цитизин	0,50%
Мальтитный сироп	10,00%
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	0,20%
Вкусоароматическая добавка "вишня"	0,05%
Дигидрат NaH_2PO_4	9,00%
Парабен М	0,10%
Парабен Р	0,05%
Пропиленгликоль	10,00%
Вода	до 100%

Композиция 12. Получение жидкого состава на основе цитизина с рН 5,4

Тween 80 и парабен Р растворяли в небольшом количестве воды вместе с сахарозой, полуксамером и дигидратом NaH_2PO_4 с образованием первого раствора. Далее добавляли цитизин. Раствор перемешивали до полного растворения. Наконец, к полученной смеси добавляли воду до требуемого объема.

Компонент	Количество
Цитизин	0,50%
Сахароза	5,00%
Полуксамер 407	0,50%
Дигидрат NaH_2PO_4	6,00%
Парабен Р	0,05%
Tween 80	0,05%
Вода	до 100%

Композиция 13. Получение жидкого состава на основе цитизина с рН 6,1

Пропиленгликоль и парабен М растворяли в небольшом количестве воды вместе с ксилитом, гиалуронатом натрия и дигидратом NaH_2PO_4 с образованием первого раствора. Далее добавляли цитизин, безводный глицерин и вкусоароматическую добавку "мята". Раствор перемешивали до полного растворения. Наконец, к полученной смеси добавляли воду до требуемого объема.

Компонент	Количество
Цитизин	0,700%
Ксилит	7,00%
Гиалуронат натрия	0,10%
Вкусоароматическая добавка "мята"	0,15%
Дигидрат NaH_2PO_4	3,00%
Парабен М	0,10%
Безводный глицерин	21,00%
Пропиленгликоль	15,00%
Вода	до 100%
	pH = 6,1

Пример 2.

Стабильность жидкой фармацевтической композиции по настоящему изобретению

- 5 Жидкие фармацевтические композиции по настоящему изобретению хранили в климатической камере при 40°C/75% относительной влажности (RH) (условия "ускоренного старения") и 25°C/65% RH (нормальные условия) и, при необходимости, при 60°C/75% RH и 30°C/65% RH, в течение определенного времени. Образцы, отобранные в конце хранения или в промежуточный момент
- 10 времени, подвергали анализу с помощью HPLC для определения идентифицированных примесей (FO – N-формилцитизин, MO – N-метилцитизин) и неидентифицированных примесей. Все тестируемые фармацевтические композиции по настоящему изобретению являлись стабильными и соответствовали спецификации для фармацевтических
- 15 лекарственных препаратов с цитизином (примесь FO \leq 0,5%, примесь ME \leq 0,5%, наибольшая единичная неидентифицированная примесь \leq 0,2%, общее количество примесей \leq 1,0%).

Сравнение стабильности жидкой композиции из примера 13 с иллюстративным жидким составом из публикации заявки на патент Российской Федерации

20 RU2593585 (пример 2) представлено в таблице ниже.

Композиция 13		RU2593585 (пример 2)*	
Ингредиент	Количество [%]	Ингредиент	Количество [мг]
Цитизин	0,70	Цитизин	10,0
Ксилит	7,00	Дигидрат NaH ₂ PO ₄	250,0
Гиалуронат натрия	0,10	Безводный Na ₂ HPO ₄	200,0
Вкусоароматическая добавка "мята"	0,15	Парабен М	300,0
Дигидрат NaH ₂ PO ₄	3,00	Парабен Р	7,0
Парабен М	0,10	EDTA	10,0
Безводный глицерин	21,00	Лимонная кислота	10,0
Пропиленгликоль	15,00	Хлорид натрия	8400,0
-	-	Полисорбат	500,0
Вода	до 100%	Вода	Добавить до получения 1 литра раствора
pH	6,1	pH	7,7
Результаты испытаний стабильности			
40°C/75% RH, 1 месяц			
FO	< 0,03%	FO	< 0,03%
ME	< 0,03%	ME	< 0,03%
Общее количество примесей**	0,077%	Общее количество примесей**	0,16%
60°C/75% RH, 1 неделя			
FO	0,045%	FO	< 0,03%
ME	0,041%	ME	< 0,03%
Общее количество примесей**	0,15%	Общее количество примесей**	0,22%

30°C/65% RH, 1 месяц			
FO	< 0,03%	FO	< 0,03%
ME	< 0,03%	ME	< 0,03%
Общее количество примесей**	0,04%	Общее количество примесей**	0,11%
* Пример 2 из RU2593585 получали по аналогии с композицией 4			
** Общее количество примесей включает идентифицированные примеси, FO, ME, а также все неидентифицированные примеси			

Как видно, профиль химической стабильности композиций по настоящему изобретению значительно лучше профиля химической стабильности иллюстративного примера 2 из заявки на патент Российской Федерации RU2593585 независимо от условий хранения. Два других примера из RU2593585 (пример 1 и пример 3, характеризующиеся значениями pH 9,0 и 9,3 соответственно) продемонстрировали гораздо более высокие значения pH и оказались менее стабильными (данные не представлены).

Все тестируемые составы имели лучшую стабильность, чем пример 2 из RU2593585.

Пример 3.

5 Сравнение стабильности жидкой фармацевтической композиции по настоящему изобретению с гиалуронатом и без гиалуроната

Две дополнительные фармацевтические композиции (композиция 14 и композиция 15) получали аналогично композиции 1.

Ингредиент	Композиция 14	Композиция 15
Цитизин	0,73%	0,73%
Ксилит	10,00%	10,00%
Гиалуронат натрия	0,04%	--
Вкусоароматическая добавка "мята"	0,075%	0,075%
Дигидрат NaH_2PO_4	4,00%	4,00%
Безводный Na_2HPO_4	0,30%	0,30%
Парабен М	0,20%	0,20%
Безводный глицерин	21,00%	21,00%
Пропиленгликоль	21,00%	21,00%
Вода	До 100,00%	До 100,00%
	pH = 6,1	pH = 6,1
25°C/60% RH, 6 месяцев		
FO	< 0,03%	< 0,03%
ME	< 0,03%	< 0,03%
Общее количество примесей	0,065%	0,122%

40°C/75% RH, 3 месяца		
FO	0,064%	0,072%
ME	< 0,03%	< 0,03%
Общее количество примесей	0,33%	0,42%

- 10 Как видно, профиль химической стабильности композиции с гиалуронатом натрия (композиция 14) лучше профиля химической стабильности композиции без гиалуроната натрия (композиция 15) независимо от условий хранения. Оба состава, тем не менее, удовлетворяют критериям спецификации, но применение гиалуроната натрия в композиции является особенно предпочтительным,
- 15 поскольку он повышает химическую стабильность лекарственного препарата и дополнительно повышает увлажняющий эффект в ротовой полости.

Пример 4.

Сравнение стабильности жидкой фармацевтической композиции по настоящему изобретению и двух сравнительных композиций, содержащих органический буфер и органо-неорганический буфер

- 5 Композицию по настоящему изобретению (композицию 16) и две сравнительные композиции (сравнительную композицию 1, сравнительную композицию 2) получали путем простого смешивания заданных количеств ингредиентов, как представлено в таблице ниже. Полученные таким образом композиции выдерживали при 60°C в течение одной недели. Результаты определения химической чистоты также приведены ниже.

	Композиция 16	Сравнительная композиция 1	Сравнительная композиция 2
Цитизин	0,2 г	0,2 г	0,2 г
Средство, регулирующее pH	дигидрат NaH ₂ PO ₄ 1,2 г	дигидрат цитрата натрия 0,8 г	сукцинат натрия 2,6 г
Средство, регулирующее pH	Na ₂ HPO ₄ 0,4 г	дигидрат NaH ₂ PO ₄ 0,8 г	янтарная кислота 0,2 г
Вода	20 мл	20 мл	20 мл
pH	6,0	6,0	6,0
60°C, 1 неделя			
FO	-	< 0,03%	-
ME	-	-	-
Общее количество примесей	0,08%	1,08%	0,29%

Приведенные результаты показывают, что буфер на основе неорганических средств, регулирующих pH, обеспечивал наилучшую стабильность при нагревании при 60°C в течение одной недели.

- 15 Аналогичным образом получали еще две сравнительные жидкие фармацевтические композиции (сравнительную композицию 3 и сравнительную композицию 4) при pH 4,5, содержащие общепринятые добавки. Также было обнаружено, что их стабильность ниже, чем стабильность композиции 6 в соответствии с настоящим изобретением. Например, в случае сравнительной

композиции 4, содержащей цитратный буфер, после выдерживания при 60°C, 75% RH, общее количество примесей достигало более 7 вес. % через 1 месяц.

Сравнительная композиция 3		Сравнительная композиция 4	
Цитизин	1,00%	Цитизин	0,150%
Ксилит	10,00%	Ксилит	10,00%
Гиалуронат натрия	0,10%	Карбоксиметилцеллюлоза натрия	0,50%
Винная кислота	1,20%	Гидрат лимонной кислоты	2,00%
Дигидрофосфат натрия	2,00%	Дигидрат цитрата натрия	1,25%
Жидкая вкусоароматическая добавка "ментол"	0,25%	Жидкая вкусоароматическая добавка "ментол"	0,15%
Парабен М	0,30%	Парабен М	0,30%
Пропиленгликоль	21,00%	Пропиленгликоль	21,00%
-	-	Глицерин	21,00%
Вода	До 100%	Вода	До 100%
pH	4,5	pH	4,5

Формула изобретения

Первоначально поданная формула изобретения

1. Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая:

- цитизин,

5 - по меньшей мере одно неорганическое средство, регулирующее рН, выбранное из группы, состоящей из неорганических кислот, неорганических буферов и солей неорганических кислот,

- воду,

где жидкая фармацевтическая композиция характеризуется значением рН от 3,0 до 7,5.

10 2. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, где по меньшей мере одно неорганическое средство, регулирующее рН, выбрано из группы, состоящей из гидрофосфата, дигидрофосфата, гидрофосфатного/дигидрофосфатного буфера, хлористоводородной кислоты, фосфорной кислоты и их смесей.

15 3. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 2, где по меньшей мере одно неорганическое средство, регулирующее рН, выбрано из группы, состоящей из гидрофосфата, дигидрофосфата и гидрофосфатного/дигидрофосфатного буфера.

4. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–3, где жидкая фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно средство, регулирующее вязкость.

20 5. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 4, где жидкая фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно средство, регулирующее вязкость, в количестве 0,01–3% по весу.

25 6. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 5, где средство, регулирующее вязкость, представляет собой гиалуронат натрия или карбоксиметилцеллюлозу натрия.

7. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 6, где средство, регулирующее вязкость, представляет собой гиалуронат натрия.
8. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–7, где жидкая фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один соразтворитель.
- 5 9. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 8, где жидкая фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один соразтворитель, присутствующий в количестве 5–50% по весу.
10. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 9, где соразтворитель представляет собой глицерин или пропиленгликоль или их смесь.
- 10 11. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–10, где жидкая фармацевтическая композиция содержит подсластитель, выбранный из сахара или заменителя сахара и их смесей.
12. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 11, где сахар или заменитель сахара выбраны из ксилита, маннита, мальтита, сахарозы, ацесульфама К, 15 аспартама или их смесей.
13. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–12 для применения в лечении зависимости от табакокурения и других форм никотиновой зависимости.
14. Жидкая фармацевтическая композиция для применения по п. 13, где жидкая 20 фармацевтическая композиция предназначена для введения в ротовую полость субъекта в виде тумана или аэрозоля.
15. Жидкая фармацевтическая композиция на водной основе, содержащая цитизин, для перорального применения в лечении зависимости от табакокурения и других форм никотиновой зависимости.