

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21)

202392634

(13)

A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.20

(51) Int. Cl. *A61P 25/22 (2006.01)*

(22) Дата подачи заявки
2022.03.18

(54) ПРЕПАРАТЫ ТАЗИПИМИДИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 20215311

(72) Изобретатель:

(32) 2021.03.19

Куйала Йоханна, Лехтисало Йенни,
Салмиа Юкка, Синерво Кай (FI)

(33) FI

(86) PCT/FI2022/050177

(74) Представитель:

(87) WO 2022/195174 2022.09.22

Абильманова К.С. (KZ)

(71) Заявитель:

ОРИОН КОРПОРЕЙШН (FI)

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции в форме перорально доставляемой жидкой композиции, содержащей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, и к ее применению для лечения и профилактики расстройства, состояния или заболевания, при которых агонист альфа2A может быть полезен, например, для применения в качестве седативного или анальгетического средства, а также для лечения тревоги или возбуждения. Композиция стабильна в диапазоне pH от около 2,0 до около 5,0.

202392634

A1

A1

202392634

ПРЕПАРАТЫ ТАЗИПИМИДИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее раскрытие относится к новой фармацевтической композиции в форме перорально доставляемой жидкой фармацевтической композиции, содержащей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, и к ее применению для лечения и профилактики расстройства, состояния или заболевания, при котором агонист альфа2А-адренорецептора может быть полезен, например, для применения в качестве седативного или анальгетического средства, а также для лечения тревоги или возбуждения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Агонисты альфа2-адренорецепторов используются в клинической практике с середины 1960-х годов, когда в качестве антигипертензивного препарата был предложен клонидин. Известно, что активация альфа2-адренорецепторов приводит к разнообразным ответным реакциям со стороны нескольких органов и тканей. Активация пресинаптических альфа2-адренорецепторов, расположенных в симпатических нервных окончаниях, тормозит высвобождение нейромедиатора норадреналина. Активация постсинаптических альфа2-адренорецепторов в центральной нервной системе приводит к торможению симпатической активности, вызывая снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений, уменьшение возбуждения, успокоение и снятие тревоги. Активация альфа2-адренорецепторов на уровне спинного мозга приводит к анальгезии. Периферические альфа2-адренорецепторы в кровеносных сосудах опосредуют сокращение гладких мышц сосудов. Существует три различных подтипа альфа2-адренорецепторов - альфа2A, альфа2B и альфа2C, каждый из которых кодируется собственным геном. Согласно современным представлениям, основная часть альфа2-адренергических эффектов опосредуется подтипов альфа2A.

Имеющиеся в настоящее время альфа2-агонисты центрального действия показаны для лечения гипертонии (клонидин), спастичности (тизанидин), синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (гуанфацин), седации в интенсивной терапии и процедурной седации (дексмедетомидин). При достаточно высоких дозах они вызывают снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений, седативный эффект, что является предполагаемым терапевтическим действием некоторых соединений, а в качестве побочных эффектов - сухость во рту, головокружение, повышение артериального давления при высоких дозах и более редкие эффекты, такие

как блокада атриовентрикулярной проводимости или диссоциация, особенно в ситуациях с высоким парасимпатическим тонусом.

Тазипимидин (2-(5-метоксиизохроман-1-ил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол) - новый перорально активный высокоселективный агонист альфа2А-адренорецепторов. Поэтому считается, что тазипимидин может оказывать меньшее влияние на сердечно-сосудистую систему по сравнению с более старыми неселективными препаратами. Высокая пероральная биодоступность и альфа2А-селективность отличают тазипимидин от дексмедетомидина, наиболее специфичного агониста альфа2-адренорецепторов, одобренного в настоящее время. Кроме того, тазипимидин имеет более короткий период полувыведения ($t_{1/2}$), чем клонидин ($t_{1/2}$ клонидина = 14 ч), быстрее начинает действовать и обладает более выраженным седативным действием. У собак тазипимидин показал свою эффективность в снятии ситуационной тревоги и страха, вызванного шумом или уходом владельца. Предполагается, что тазипимидин не индуцирует и не ингибит ферменты и транспортеры, поэтому не вызывает значительных взаимодействий с другими препаратами.

Тазипимидин и его фармацевтически приемлемые соли раскрыты в WO 2013/150173. В дополнение к вышеуказанным показаниям к применению альфа2-агонистов в WO 2013/150173 перечислены другие потенциальные показания к применению тазипимицина, такие как делирий, гиперактивный делирий, бессонница, бензодиазепиновая, алкогольная, опиоидная или табачная абstinенция, преждевременная эякуляция, тахикардия, синдром беспокойных ног, приливы жара, посттравматические стрессовые расстройства, боль, синдром хронической тазовой боли и прорывная раковая боль. Тазипимидин и его соли, в частности сульфатная соль, могут быть получены по методике, описанной, например, в WO 2019/106238.

Болезнь Альцгеймера (БА) является глобальной проблемой здравоохранения, особенно в сообществах со стареющим населением. Отличительной чертой БА является прогрессирующее когнитивное и функциональное снижение. Кроме того, нейропсихиатрические симптомы (НПС), связанные с БА, являются распространенными, тяжелыми и мучительными проблемами, которые увеличивают нагрузку на сиделок, приводят к преждевременной институционализации и повышают стоимость деменции. Ажитация и агрессия - частично совпадающие симптомы, которые относятся к наиболее серьезным НПС, связанным с БА. Эти симптомы потенциально опасны для самого пациента и окружающих его людей, а также значительно увеличивают стресс, связанный с уходом за больным. Они ассоциируются с плохим

прогнозом, более быстрым снижением когнитивных симптомов, более ранней институционализацией, низким качеством жизни и увеличением стоимости ухода. Таким образом, купирование ажитации и агрессии является одной из важнейших медицинских потребностей в лечении БА.

В настоящее время возможности лечения ажитации и агрессии остаются ограниченными. В руководствах по лечению обычно рекомендуются экологические и поведенческие подходы, прежде чем рассматривать фармакотерапию. Среди изученных классов лекарственных средств - антипсихотики, антидепрессанты, противосудорожные препараты и бензодиазепины. Однако эффективность этих вмешательств была в лучшем случае скромной, а их применение связано с серьезными проблемами безопасности, которые особенно актуальны для пожилых людей. Наиболее изученными фармакологическими средствами для лечения ажитации и агрессии при БА являются антипсихотики. В метаанализах они продемонстрировали обычно выявляемую пользу, однако их применение связано с повышенным риском цереброваскулярных нежелательных явлений и смертности. Кроме того, некоторые из этих препаратов сопряжены с риском развития экстрапирамидных, метаболических, когнитивных, а иногда и связанных с сердечным интервалом QT побочных эффектов. Для других классов лекарственных средств имеется гораздо меньше исследований. Так, рисперидон и галоперидол являются единственными препаратами, одобренными на определенных условиях для краткосрочного применения в европейских странах, а в США ни один фармакологический препарат не имеет разрешения на применение для лечения ажитации/агрессии. Поэтому, безусловно, требуются более безопасные и эффективные фармакотерапевтические средства.

Использование агонистов альфа2-адренорецепторов для лечения симптомов ажитации и агрессии у пациентов с БА было предложено в связи с центральным симпатолитическим эффектом агонистов альфа2-адренорецепторов, который ослабляет симпатическую реакцию (бегство и борьба), активирующуюся во время приступа агрессии. Экспериментальное подтверждение этому появилось недавно после обнародования результатов успешных исследований 3-й фазы эффективности другого агониста альфа2-адренорецепторов дексмедетомидина сублингвальной пленки в лечении острых эпизодов возбуждения у пациентов с шизофренией и биполярным расстройством. Кроме того, этот препарат продемонстрировал эффективность и в небольшой популяции пациентов с деменцией, страдающих острым возбуждением. Предполагается, что терапевтический эффект тазипимицина при ажитации достигается

при дозах, граничащих с седативными, но не оказывающих существенного влияния на ортостатическую гипотензию и падения в целевой популяции.

В WO 2018/126182 описано применение сублингвального дексмедетомидина для лечения ажитации, а в WO 2020/006092 - конкретная пленочная композиция, содержащая дексмедетомидин, пригодная для сублингвального введения. В WO 2020/006119 описано лечение ажитации путем внутривенного введения гидрохлорида дексмедетомидина. Кроме того, в WO 2016/061413 описана сублингвальная формула дексмедетомидина для лечения нарушений сна.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящее время установлено, что тазипимидин или его фармацевтически приемлемая соль, особенно в форме жидкой фармацевтической композиции для перорального применения, является эффективным лекарственным средством для лечения расстройства, состояния или заболевания, при котором агонист альфа2А-адренорецептора показан к применению, например, для использования в качестве седативного или анальгетического средства, а также для лечения тревоги или возбуждения. Указанная жидккая фармацевтическая композиция для перорального применения включает тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации не менее 0,04 мг/мл, предпочтительно не менее 0,20 мг/мл, более предпочтительно не менее 0,25 мг/мл. Лекарственное вещество тазипимицина сульфат, как таковое, обладает отличной стабильностью, однако добавление вспомогательных веществ ухудшает его стабильность. Тем не менее, было обнаружено, что настоящая композиция удивительно стабильна в диапазоне pH от около 2,0 до около 5,0. Таким образом, композиция настоящего изобретения особенно подходит для перорального введения людям. Благодаря высокой альфа2А-селективности тазипимицина, композиция обладает быстрым началом действия, не вызывая значительных сердечно-сосудистых эффектов. Терапевтический эффект тазипимицина, например, при возбуждении, достигается при дозах, граничащих с седативными, но не оказывающими существенного влияния на ортостатическую гипотензию. Высокая пероральная биодоступность тазипимицина позволяет точно и легко вводить его в виде перорального раствора, что является удобной лекарственной формой, например, для пожилых людей.

Вышеизложенное, а также другие особенности и преимущества настоящего изобретения будут более понятны из приведенного ниже описания и формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее раскрытие относится к новой жидкой фармацевтической композиции, предназначеннной для перорального применения и включающей

- а) тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента в концентрации не менее 0,04 мг/мл, предпочтительно не менее 0,20 мг/мл, более предпочтительно не менее 0,25 мг/мл;
- б) буферный агент;
- в) консервант; и
- г) воду,

при этом pH композиции составляет от около 2,0 до около 5,0, предпочтительно от около 2,1 до 4,0, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, еще более предпочтительно от около 2,9 до около 3,1.

В одном из вариантов осуществления в качестве активного ингредиента используется тазипимидин или его фармацевтически приемлемая соль, в частности сульфатная соль.

В одном из вариантов осуществления настоящее раскрытие относится к вышеуказанной композиции, которая представляет собой жидкую фармацевтическую композицию, предназначенную для перорального введения млекопитающему, в частности человеку. Композиция, в частности, адаптирована для самостоятельного введения пациентом или для введения его лечащим врачом или специалистом. Композиция особенно полезна для лечения или профилактики тревоги или возбуждения, а также для применения в качестве седативного или анальгезирующего средства и при других заболеваниях, при которых желателен агонизм альфа2А.

Фактическое количество вводимого тазипимида или его фармацевтически приемлемой соли может зависеть от множества факторов, таких как пол, возраст, вес и общее состояние здоровья субъекта, подлежащего лечению, а также от конкретного заболевания, которое лечится. Количество вводимой композиции может быть подобрано таким образом, чтобы обеспечить достаточный эффект снятия тревоги или возбуждения, не вызывая при этом значительного седативного эффекта и/или не вызывая клинически значимого влияния на артериальное давление и/или скорость теплообразования у лечащегося субъекта. Соответственно, для лечения или профилактики тревоги или возбуждения у людей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль обычно вводят в количестве около 0,01 - 2 мг, предпочтительно около 0,02 - 1 мг, более предпочтительно около 0,05 - 0,5 мг и, как правило, около 0,1 - 0,2 мг, например, около

0,15 мг. Количество тазипимицина или его фармацевтически приемлемой соли в настоящем документе выражено в виде свободного основания, если не указано иное. Каждое количество может вводиться субъекту один или несколько раз в день.

В одном из вариантов осуществления настоящего раскрытия относится к композиции, содержащей тазипимицин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве единственного активного ингредиента.

В одном из вариантов осуществления настоящего раскрытия относится к вышеуказанной композиции, которая может включать в дополнение к тазипимицину или его фармацевтически приемлемой соли один или несколько других активных ингредиентов, в частности, полезных для лечения или профилактики тревоги или возбуждения у людей.

Композиция, согласно настоящему раскрытию, предпочтительно находится в форме водного раствора, предназначенного для перорального введения млекопитающему, в частности человеку. Концентрация тазипимицина или его фармацевтически приемлемой соли должна быть достаточно высокой, чтобы не требовалось перорального введения практически большого количества раствора. Так, концентрация тазипимицина или его фармацевтически приемлемой соли в композиции водного раствора составляет не менее 0,04 мг/мл, предпочтительно не менее 0,20 мг/мл, более предпочтительно не менее 0,25 мг/мл. Например, концентрация тазипимицина или его фармацевтически приемлемой соли обычно находится в диапазоне от примерно 0,04 мг/мл до 3,0 мг/мл, предпочтительно от примерно 0,1 мг/мл до 1,0 мг/мл, более предпочтительно от примерно 0,2 мг/мл до 0,5 мг/мл, например, около 0,3 мг/мл.

Было обнаружено, что стабильность тазипимицина или его фармацевтически приемлемой соли повышается в композиции с более низким значением pH. Однако составы для перорального применения не должны иметь pH ниже примерно 2, чтобы избежать возможных побочных эффектов, таких как диарея, рвота, изъязвление или некроз тканей и боль при введении. pH Композиции находится в диапазоне от около 2,0 до около 5,0, предпочтительно от около 2,1 до около 4,0, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, еще более предпочтительно от около 2,9 до около 3,1, например, около 3,0. В этом диапазоне pH тазипимицин или его фармацевтически приемлемая соль стабильны в композиции настоящего изобретения. pH Композиции может быть скорректирован до желаемого диапазона, например, с помощью агента(ов), регулирующего(их) pH. Агент, регулирующий pH, может представлять собой простую кислоту или основание, которые сами по себе не обладают способностью к буферизации

pH, например HCl или NaOH. Предпочтительно, чтобы раствор был буферным. Подходящими буферными агентами являются, например, буфер или буферная система на основе: молочная кислота/лактат, лимонная кислота/цитрат, яблочная кислота/малат, малоновая кислота/малонат или фосфорная кислота/фосфат, но не ограничиваются ими. Подходящая концентрация буфера составляет около 0,005 - 3 М, предпочтительно около 0,005 - 1 М, более предпочтительно около 0,01 - 1 М, еще более предпочтительно около 0,03 - 0,2 М, например около 0,1 М. Буфера следует выбирать таким образом, чтобы они не оказывали отрицательного влияния на вкусовые качества состава. Особенно предпочтительным буферным агентом является 0,1 М лимонная кислота/цитратный буфер.

Композиция может также содержать консервант для подавления роста микроорганизмов и/или грибков в растворе. Консервант выбирается из агентов, которые физико-химически стабильны и активны в требуемом диапазоне pH, не оказывают негативного влияния на вкусовые качества состава и совместимы с другими компонентами состава. Примерами консервантов могут служить, в частности, бензойная кислота и ее соли, такие как бензоат натрия или бензоат калия, сорбиновая кислота и ее соли, такие как сорбат калия. Консерванты обычно используются в количестве около 0,01-1%, предпочтительно около 0,02-0,5%, например около 0,04-0,2%, на массу композиции. Было установлено, что особенно предпочтительными консервантами являются соли бензойной кислоты, например бензоат натрия. Соли бензойной кислоты, такие как бензоат натрия, предпочтительно используются в количестве около 0,02 - 0,1% на массу композиции.

Кроме того, в состав композиции может входить один или несколько красителей. Например, краситель может быть использован для улучшения эстетического вида или для придания отличительного внешнего вида, что помогает идентифицировать продукт на этапах его производства и распространения. Или если окрашенный жидкий раствор вытекает изо рта пациента, это можно легко заметить.

Композиция может дополнительно содержать один или несколько ароматизаторов. Ароматизаторы включают, в частности, подсластители, искусственные ароматизаторы, натуральные ароматизаторы, освежающие и маскирующие вкус агенты или их комбинации. Для поддержания композиции в форме раствора ароматизатор должен быть водорастворимым, стабильным и совместимым с другими компонентами композиции. Ароматизаторы обычно используются в количестве около 0,001 - 10%,

предпочтительно около 0,002 - 5%, более предпочтительно около 0,002 - 1%, в расчете на массу композиции.

В одном из вариантов осуществления настоящее раскрытие относится к жидкой фармацевтической композиции, предназначеннной для перорального введения млекопитающим, в частности людям, включающей

а) тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента в концентрации по меньшей мере 0,04 мг/мл, предпочтительно по меньшей мере 0,2 мг/мл, более предпочтительно по меньшей мере 0,25 мг/мл;

б) буфер лимонная кислота/цитрат натрия

с) бензоат натрия; и

д) воду;

при этом рН композиции составляет от около 2,0 до около 5,0, предпочтительно от около 2,1 до около 4,0, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, еще более предпочтительно от около 2,9 до около 3,1.

В одном из вариантов осуществления настоящее раскрытие относится к жидкой фармацевтической композиции, предназначеннной для перорального введения млекопитающим, в частности людям, включающей

а) около 0,004 - 0,3%, предпочтительно около 0,01 - 0,1%, более предпочтительно около 0,02 - 0,05%, в расчете на массу композиции, тазипимида или его фармацевтически приемлемой соли;

б) около 0,05 - 4,5%, предпочтительно около 2,0 - 2,7%, более предпочтительно около 2,2 - 2,3%, в расчете на массу композиции, буферного агента;

с) около 0,01 - 1%, предпочтительно около 0,02 - 0,5%, более предпочтительно около 0,04 - 0,2%, в расчете на массу композиции, консерванта; и

д) около 96 - 98%, предпочтительно около 97 - 97,9%, более предпочтительно около 97,5 - 97,8%, в расчете на массу композиции, воды;

при этом рН композиции составляет от около 2,0 до около 5,0, предпочтительно от около 2,1 до около 4,0, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, еще более предпочтительно от около 2,9 до около 3,1.

В одном из вариантов осуществления настоящее раскрытие относится к жидкой фармацевтической композиции, предназначеннной для перорального введения млекопитающим, в частности людям, включающей

а) около 0,004 - 0,3%, предпочтительно около 0,01 - 0,1%, более предпочтительно около 0,02 - 0,05% в расчете на массу композиции, тазипимидина или его фармацевтически приемлемой соли;

б) около 0,05 - 4,5%, предпочтительно около 2,0 - 2,7%, более предпочтительно 2,2 - 2,3%, в расчете на массу композиции, лимонной кислоты/цитратного буфера;

в) около 0,01 - 1%, предпочтительно около 0,02 - 0,5%, более предпочтительно около 0,04 - 0,2% в расчете на массу композиции, соли бензойной кислоты; и

г) около 96 - 98%, предпочтительно около 97 - 97,9%, более предпочтительно около 97,5 - 97,8% в расчете на массу композиции, воды;

при этом pH композиции составляет от около 2,0 до около 5,0, предпочтительно от около 2,1 до около 4,0, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, еще более предпочтительно от около 2,9 до около 3,1.

Жидкая фармацевтическая композиция в соответствии с любым из описанных выше вариантов осуществления представляет собой водный раствор, т.е. композицию, в которой тазипимидин или его фармацевтически приемлемая соль находится в полностью солюбилизированной форме.

В одном из вариантов осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения млекопитающего, в частности человека, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества жидкой композиции, содержащей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, в течение времени, достаточного для получения желаемого терапевтического эффекта.

Следует отметить, что указанный способ лечения человека охватывает все возможные варианты применения тазипимидина, включая все возможные варианты применения, вытекающие из активности тазипимидина как агониста альфа2А-адренорецепторов, например, его использование в качестве гипотензивного средства, анксиолитика, анальгетика, седативного средства и т.п. Он особенно полезен при лечении тревоги, возбуждения или агрессии у пациентов с деменцией, например, болезнью Альцгеймера. Ажитация может быть хронической или острой. Он особенно полезен для лечения ажитации, связанной с нейродегенеративными заболеваниями, выбранными из группы, состоящей из: болезнь Альцгеймера, фронтотемпоральная деменция, деменция, деменция с тельцами Леви, посттравматическое стрессовое расстройство, болезнь Паркинсона, сосудистая деменция, сосудистые когнитивные нарушения, болезнь Хантингтона, рассеянный склероз, болезнь Крейтцфельдта-Якоба,

множественная системная атрофия и прогрессивный надъядерный паралич, старческое слабоумие альцгеймеровского типа; или ажитация, связанная с нейропсихиатрическими состояниями, выбранными из группы, состоящей из: шизофрения, биполярное расстройство, биполярная мания, делирий и депрессия, включая деменцию или расстройства настроения у субъектов с большой депрессией (например, большая депрессия, связанная со стрессом). Например, связанная со стрессом большая депрессия); или возбуждение, связанное с другими состояниями, такими как процедуры OPD/IPD (например, МРТ, КТ или КТ-сканирование, лumbальная пункция, аспирация/биопсия костного мозга, удаление зуба и другие стоматологические процедуры); или возбуждение, связанное с алкоголизмом, расстройством, связанным с употреблением опиоидов, отменой опиоидов и абстиненцией при наркомании. Кроме того, препарат полезен при лечении делирия, гиперактивного делирия, бессонницы, синдрома отменыベンзодиазепинов, алкоголя, опиоидов или табака, преждевременной эякуляции, тахикардии, синдрома беспокойных ног, приливов жара, посттравматического стрессового расстройства, панического расстройства, боли, синдрома хронической тазовой боли, прорывной раковой боли, травматического повреждения мозга и поздней дискинезии.

В одном из вариантов осуществления настоящее раскрытие относится к композиции, включающей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, для применения в лечении или профилактике тревоги или возбуждения у людей.

В одном из вариантов осуществления настоящее раскрытие относится к применению композиции, включающей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве активного ингредиента, при изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики тревоги или возбуждения у людей.

В одном из вариантов исполнения настоящее раскрытие относится к композиции, включающей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, при изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики тревоги или возбуждения у людей.

В одном из вариантов осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения или профилактики тревоги или возбуждения у людей, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества композиции, содержащей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к лекарственному набору, включающему: а) жидкую фармацевтическую композицию для перорального применения, содержащую тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента; б) упаковку для содержания указанной композиции; с) инструкции по введению указанной композиции млекопитающему, в частности человеку, для лечения или профилактики тревоги или возбуждения. Предпочтительно, чтобы упаковка представляла собой стеклянный флакон и дополнительно содержала аппликатор, например шприц, способный дозировать соответствующий объем композиции.

Жидкая фармацевтическая композиция в соответствии с любым из описанных выше вариантов осуществления может быть приготовлена, например, путем растворения активного ингредиента и вспомогательных веществ в воде при перемешивании с последующим регулированием pH, если это необходимо.

Фармацевтически приемлемые соли тазипимида могут быть получены известными методами. Подходящие соли включают соли кислотного присоединения, образующиеся, например, с неорганическими кислотами, такими как соляная, бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная и т.п., и органическими кислотами, такими как уксусная, фумаровая, пропионовая, гликолевая, пировиноградная, щавелевая, нафталин-1,5-дисульфокислота, этан-1,2-дисульфокислота и т.п. Предпочтительной солью является сульфат.

Термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, указанные ниже.

Термин "тазипимидин", как он используется в настоящем документе, относится к 2-(5-метоксиизохроман-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазолу в свободной форме и к его фармацевтически приемлемым солям, в частности к сульфатной соли.

Термин "субъект", как он используется в настоящем документе, относится к пациенту-человеку.

Термин "консервант" как он используется в настоящем документе, означает соединение, которое подавляет рост микроорганизмов и/или грибов в растворе, в который оно добавлено.

Термин "буферный агент" или "буфер" или "буферная система", как он используется в настоящем документе, относится к соединению или комбинации соединений, которые при растворении в воде препятствуют изменению pH при

добавлении кислоты или основания по сравнению с водой без буферного агента при добавлении одинаковых количеств кислот и оснований.

Термин "жидкая фармацевтическая композиция", как он используется в настоящем документе, относится к фармацевтической композиции, включающей жидкий носитель, такой как вода, в которой активный ингредиент, такой как тазипимидин или его фармацевтически приемлемая соль, по меньшей мере частично, предпочтительно полностью, солюбилизирован. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления изобретения "жидкая фармацевтическая композиция" представляет собой водный раствор.

Термин "облегчение", как он используется в настоящем документе, относится к уменьшению, подавлению, предотвращению, сдерживанию или устраниению признаков тревоги или возбуждения.

Более подробно настоящее раскрытие будет пояснено на следующих примерах. Примеры предназначены только для иллюстрации и не ограничивают объем изобретения, определенный в формуле изобретения.

ПРИМЕР 1: Пероральный раствор тазипимицина 0,3 мг/мл, имеющий pH 3,0

Ингредиенты	Количество мг/мл
Тазипимицина сульфат	0,30 (выраженное в виде свободного основания)
Тринатрия цитрата дигидрат	5,29
Моногидрат лимонной кислоты	17,23
Бензоат натрия	0,50
Бриллиантовый синий FCF (краситель)	0,01
Тартразин (E102)	0,01
Очищенная вода	добавить 1,0 мл

Композицию примера 1 готовили путем последовательного добавления исходных веществ в воду и растворения при перемешивании.

Следующие растворы, содержащие 0,3 мг тазипимицина в виде свободного основания и имеющие pH 2 - 6,9, готовили по описанной выше методике.

ПРИМЕР 2: Раствор с pH 2,0

Ингредиенты	Количество мг/мл
Тазипимицина сульфат	0,30 (выраженное в виде свободного основания)
Натрия цитрата дигидрат	-
Моногидрат лимонной кислоты	21,01
Бензоат натрия	-
Color FD&C blue no 1 (краситель)	-

Color FD&C yellow no 5 (краситель)	-
Регулирование pH	-
Очищенная вода	добавить 1 мл

ПРИМЕР 3: Раствор с pH 3,1

Ингредиенты	Количество мг/мл
Тазипимидина сульфат	0,30 (выраженное в виде свободного основания)
Натрия цитрата дигидрат	5,29
Моногидрат лимонной кислоты	17,23
Бензоат натрия	0,50
Color FD&C blue no 1 (краситель)	0,01
Color FD&C yellow no 5 (краситель)	0,01
Регулирование pH	-
Очищенная вода	добавить 1 мл

ПРИМЕР 4: Раствор с pH 3,6

Ингредиенты	Количество мг/мл
Тазипимидина сульфат	0,30 (выраженное в виде свободного основания)
Натрия цитрата дигидрат	8,82
Моногидрат лимонной кислоты	14,71
Бензоат натрия	0,50
Color FD&C blue no 1 (краситель)	0,01
Color FD&C yellow no 5 (краситель)	0,01
Регулирование pH	-
Очищенная вода	добавить 1 мл

ПРИМЕР 5: Раствор с pH 4,1

Ингредиенты	Количество мг/мл
Тазипимидина сульфат	0,30 (выраженное в виде свободного основания)
Натрия цитрата дигидрат	12,06
Моногидрат лимонной кислоты	12,40
Бензоат натрия	0,50
Color FD&C blue no 1 (краситель)	0,01
Color FD&C yellow no 5 (краситель)	0,01
Регулирование pH	-
Очищенная вода	добавить 1 мл

ПРИМЕР 6: Раствор с pH 4,9

Ингредиенты	Количество мг/мл
Тазипимидина сульфат	0,30 (выраженное в виде свободного основания)

Натрия цитрата дигидрат	19,12
Моногидрат лимонной кислоты	7,35
Бензоат натрия	-
Color FD&C blue no 1 (краситель)	-
Color FD&C yellow no 5 (краситель)	-
Регулирование pH	-
Очищенная вода	добавить 1 мл

ПРИМЕР 7: Раствор с pH 5,9

Ингредиенты	Количество мг/мл
Тазипимицина сульфат	0,30 (выраженное в виде свободного основания)
Натрия цитрата дигидрат	26,03
Моногидрат лимонной кислоты	2,42
Бензоат натрия	-
Color FD&C blue no 1 (краситель)	-
Color FD&C yellow no 5 (краситель)	-
Регулирование pH	-
Очищенная вода	добавить 1 мл

ПРИМЕР 8: Раствор с pH 6,9

Ингредиенты	Количество мг/мл
Тазипимицина сульфат	0,30 (выраженное в виде свободного основания)
Натрия цитрата дигидрат	29,41
Моногидрат лимонной кислоты	-
Бензоат натрия	-
Color FD&C blue no 1 (краситель)	-
Color FD&C yellow no 5 (краситель)	-
Регулирование pH	0,1M HCl в достаточном количестве до pH 7
Очищенная вода	добавить 1 мл

ЭКСПЕРИМЕНТ 1. Исследование стабильности

Для оценки стабильности тазипимицина сульфата в водном растворе при температуре 5°C в диапазоне pH около 2-7 было проведено исследование ASAP (Accelerated Stability Assessment Program / Способ ускоренной оценки стабильности). Растворы примеров 2-8 подвергались стресс-испытанию при температурах 30, 40, 50, 60, 70 и 80°C в течение 1-28 суток. Полученный из растворов основной продукт деградации (*N*-(2-аминоэтил)-5-метокси-3,4-дигидро-1*H*-2-бензопиран-1-карбоксамид) подвергали анализу с помощью ВЭЖХ и рассчитывали срок годности при температуре 5°C с

использованием предельного значения деградации продукта, равного 1,0%. Расчет проводился с использованием программы ASAP Prime.

Условия стресс-испытаний и результаты деградации продуктов представлены в таблицах 1-7.

Таблица 1

Условия стресс-испытаний и результаты деградации продукта на примере раствора 2 (рН 2,0)

Температура испытания (°C)	Время испытания (дни)	Продукт деградации (%)
5	реф.	0,00
30	14	0,19
40	14	0,60
50	7	1,00
50	14	1,94
60	2	0,87
60	4	1,77
70	2	2,38
70	4	4,60
80	1	2,81
80	2	5,72

Таблица 2

Условия стресс-испытаний и результаты деградации продукта на примере раствора 3 (рН 3,1)

Температура испытания (°C)	Время испытания (дни)	Продукт деградации (%)
5	реф.	0,047
5	реф.	0,045
30	28	0,047
40	14	0,045
40	28	0,499
50	7	0,843
50	14	1,637
60	3	0,826
60	7	1,765
70	2	1,530

70	7	4,095
80	1	2,396
80	2	9,189

Таблица 3

Условия стресс-испытаний и результаты деградации продукта на примере раствора 4 (рН 3,6)

Температура испытания (°C)	Время испытания (дни)	Продукт деградации (%)
5	реф.	0,06
5	реф.	0,06
30	28	0,62
40	14	1,05
40	28	2,03
50	7	1,05
50	14	2,35
60	3	1,95
60	7	5,00
70	2	3,02
70	7	10,72
80	1	3,70
80	2	9,69

Таблица 4

Условия стресс-испытаний и результаты деградации продукта на примере раствора 5 (рН 4,1)

Температура испытания (°C)	Время испытания (дни)	Продукт деградации (%)
5	реф.	0,07
5	реф.	0,07
30	28	0,80
40	14	1,36
40	28	2,60
50	7	1,46
50	14	2,96
60	3	2,82

60	7	6,93
70	2	3,92
70	7	14,71
80	1	5,34
80	2	13,59

Таблица 5

Условия стресс-испытаний и результаты деградации продукта на примере раствора 6 (рН 4,9)

Температура испытания (°C)	Время испытания (дни)	Продукт деградации (%)
5	реф.	0,00
30	7	0,39
30	14	0,74
40	4	0,73
40	7	1,22
50	2	1,25
50	4	2,39
60	1	2,10
60	2	4,08
70	1	5,98
70	2	11,27

Таблица 6

Условия стресс-испытаний и результаты деградации продукта на примере раствора 7 (рН 5,9)

Температура испытания (°C)	Время испытания (дни)	Продукт деградации (%)
5	реф.	0,09
30	7	0,96
30	14	1,81
40	4	1,95
40	7	3,28
50	2	3,78
50	4	7,24
60	1	7,26

60	2	14,00
70	1	22,50
70	2	38,62

Таблица 7

Условия стресс-испытаний и результаты деградации продукта на примере раствора 8 (рН 6,9)

Температура испытания (°C)	Время испытания (дни)	Продукт деградации (%)
5	реф.	0,29
30	7	4,28
30	14	7,93
40	4	9,87
40	7	16,03
50	2	20,06
50	4	31,63
60	1	35,14
60	2	41,89
70	1	49,93
70	2	49,03

Таблица 8

Результаты ASAP. Средний расчетный срок годности и вероятность прохождения 2-летнего срока годности для образцов с рН от 2,0 до 6,9

Измеренный рН раствора	2,0	3,1	3,6	4,1	4,9	5,9	6,9
Средний расчетный срок хранения при температуре 5°C (лет)	>3,00	>3,00	>3,00	2,57	2,25	1,47	0,17
Вероятность прохождения 2-летнего срока хранения при 5°C (%)	100,0	100,0	99,9	87,0	60,6	28,3	0,7

Результаты наглядно показывают, что кислое состояние защищает тазипимидин от деградации. При рН 2,0-3,6 средний срок годности при температуре 5°C составляет более 3 лет, если учесть, что предельное содержание продукта деградации, ограничивающего срок годности, составляет 1,0%.

Специалисты в данной области оценят тот факт, что в описанные здесь варианты осуществления изобретения могут вноситься изменения без отхода от изобретательской концепции. Специалисты в данной области также понимают, что настоящее раскрытие не ограничивается конкретными раскрытыми вариантами осуществления, а охватывает модификации вариантов осуществления, которые находятся в пределах объема настоящего раскрытия.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкая фармацевтическая композиция, предназначенная для перорального введения, включающая

а) тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента в концентрации не менее 0,04 мг/мл, предпочтительно не менее 0,20 мг/мл, более предпочтительно не менее 0,25 мг/мл;

б) буферный агент;

с) консервант; и

д) воду;

при этом рН композиции составляет от около 2,0 до около 5,0, предпочтительно от около 2,1 до около 4,0, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, еще более предпочтительно от около 2,9 до около 3,1.

2. Композиция по пункту 1, в которой активным ингредиентом является тазипимидина сульфат.

3. Композиция по пункту 1 или 2, которая представляет собой жидкую фармацевтическую композицию, предназначенную для перорального введения людям.

4. Композиция согласно любому из пунктов 1-3, которая содержит около 0,004 - 0,3%, предпочтительно около 0,01 - 0,1%, более предпочтительно около 0,02 - 0,05% тазипимидина или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу композиции.

5. Композиция согласно любому из пунктов 1-4, в которой буферный агент представляет собой буфер лимонная кислота/цитрат натрия.

6. Композиция по любому из пунктов 1-5, в которой консервант представляет собой соль бензойной кислоты.

7. Композиция по пункту 6, в которой консервантом является бензоат натрия.

8. Композиция по любому из пунктов 1-7, включающая

а) тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента в концентрации не менее 0,04 мг/мл, предпочтительно не менее 0,2 мг/мл, более предпочтительно не менее 0,25 мг/мл;

б) буфер лимонная кислота/цитрат натрия;

с) бензоат натрия; и

д) воду;

при этом pH композиции составляет от около 2,0 до около 5,0, предпочтительно от около 2,1 до около 4,0, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, еще более предпочтительно от около 2,9 до около 3,1.

9. Композиция согласно любому из пунктов 1-8, включающая

- a) 0,004 - 0,3% тазипимидина или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу композиции;
- b) 0,05 - 4,5% буферного агента в расчете на массу композиции;
- c) 0,01 - 1% консерванта в расчете на массу композиции; и
- d) 96 - 98% очищенной воды в расчете на массу композиции;

при этом pH композиции составляет от около 2,0 до около 5,0, предпочтительно от около 2,1 до около 4,0, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, еще более предпочтительно от около 2,9 до около 3,1.

10. Композиция по пункту 9, включающая

- a) 0,01 - 0,1% тазипимидина или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу композиции;
- b) 2,0 - 2,7% буфера лимонная кислота/цитрат в расчете на массу композиции;
- c) 0,02 - 0,5% соли бензойной кислоты в расчете на массу композиции; и
- c) 97 - 97,9% очищенной воды в расчете на массу композиции;

при этом pH композиции составляет от около 2,0 до около 5,0, предпочтительно от около 2,1 до около 4,0, более предпочтительно от около 2,5 до около 3,5, еще более предпочтительно от около 2,9 до около 3,1.

11. Композиция согласно любому из пунктов 1-10, в которой концентрация буфера составляет около 0,005 - 1 M, предпочтительно 0,03 - 0,2 M, более предпочтительно около 0,1 M.

12. Композиция согласно любому из пунктов 1-11 для применения при лечении или профилактике тревоги или возбуждения, а также для использования в качестве седативного или анальгезирующего средства и при других заболеваниях, где желательно наличие альфа2А-агониста.

13. Композиция согласно любому из пунктов 1-11 для применения в лечении или профилактике тревоги или возбуждения у человека.

14. Применение композиции, содержащей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, при изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики тревоги или возбуждения у людей.

15. Применение по пункту 14, при котором композиция является такой, как упомянуто в любом из пунктов 1-11.

16. Применение по пункту 14 или 15, при котором тревога или возбуждение связаны с деменцией.

17. Способ лечения или профилактики тревоги или возбуждения у человека, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества жидкой композиции, содержащей тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

18. Способ по пункту 17, в котором композиция соответствует любому из пунктов 1-11.

19. Способ по пункту 17 или 18, в котором тревога или возбуждение связано с деменцией.

20. Лекарственный набор, включающий: а) жидкую фармацевтическую композицию для перорального применения, содержащую тазипимидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента; б) упаковку для содержания указанной композиции; с) инструкции по введению указанной композиции млекопитающему, в частности человеку, для лечения или профилактики тревоги или возбуждения.