

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045748**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.22

(21) Номер заявки
202190765

(22) Дата подачи заявки
2019.10.04

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)

(54) **РАСТВОР ЗОЛПИДЕМА ИЛИ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМОЙ СОЛИ ДЛЯ ОРОМУКОЗНОГО ВВЕДЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БЕССОННИЦЫ**

(31) **201821038060**

(32) **2018.10.08**

(33) **IN**

(43) **2021.07.01**

(86) **PCT/IN2019/050734**

(87) **WO 2020/075183 2020.04.16**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ТРОИКАА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:
**Пател Нишил К., Пател Кетан Р.,
Пател Милан Р., Пател Куш М., Пател
Ашил К. (IN)**

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

(56) **WO-A1-2005032519
WO-A1-2008141264
WO-A1-2005079761**

(57) Изобретение относится к составу на основе золпидема или его фармацевтически приемлемой соли для оромукозного введения для лечения бессонницы. Состав минимизирует количество способствующих проникновению средств и также обеспечивает быстрое трансмукозное проникновение лекарственного средства. Этот состав не только обеспечивает требуемую концентрацию (0,5-10% вес./об.) лекарственного средства в форме прозрачного раствора, но также обеспечивает стабильный состав в течение всего срока годности, составляющего по меньшей мере приблизительно 2 года. pH стабильного неводного раствора по изобретению находится в диапазоне 5-9, предпочтительно 6-9, более предпочтительно 7-9.

045748 B1

045748 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к стабильному неводному раствору золпидема или его фармацевтически приемлемой соли для лечения бессонницы. Раствор по настоящему изобретению подходит для введения оромукозным путем. Более конкретно, настоящее изобретение относится к стабильному неводному раствору золпидема или его фармацевтически приемлемой соли, который обеспечивает быстрое начало действия при введении в ротовую полость оромукозным путем, где рН состава находится в диапазоне, составляющем 5-9.

Предпосылки изобретения

Сон играет важную роль в регуляции центральной нервной системы (ЦНС) и физиологических функциях организма, включая регуляцию метаболизма, катаболизма, температуры, обучения и консолидации памяти. Бессонница является нарушением сна, характеризующимся одной или несколькими из следующих особенностей: сложности с засыпанием (например, задержка наступления сна (SOL), составляющая более 30 мин), недостаточный сон (например, общее время сна (TST) составляет менее 5,5-6 ч), множество ночных пробуждений, пробуждения рано утром с невозможностью возобновить сон или невосстанавливающий сон.

Бессонница преобладает у женщин, взрослых старшего возраста, сменных рабочих и пациентов с соматическими и психическими заболеваниями. Сложности при инициации сна чаще встречаются у молодых взрослых, тогда как проблемы с поддержанием сна чаще встречаются у взрослых среднего и старшего возраста. Из-за ее высокой частоты возникновения и из-за того, что ее симптомы обычно умеренные и временные, важность бессонницы часто недооценивают. Однако, поскольку это хроническое нарушение, поражающее приблизительно 10% населения, его лечение часто трудное и связано со значительным числом сопутствующих симптомов (т.е. депрессией, тревожностью).

Лечение бессонницы имеет две первичные цели. Эти цели включают улучшение качества или количества сна и улучшение состояния при дневных нарушениях.

Исходные подходы к лечению обычно включают по меньшей мере одно поведенческое вмешательство, такое как терапия с контролем стимулов или релаксационная терапия. Лекарственный препарат для лечения бессонницы включает бензодиазепины (BZD), лекарственные препараты, отличные от бензодиазепинов, агонист мелатонина, трициклический антидепрессант, барбитураты и т.п.

Золпидем и BDZ характеризуются общим свойством, заключающимся в связывании с α -субъединицами ("рецептор BDZ") комплекса рецептор GABA_A/хлорный канал. Однако существует решающее отличие в селективности касательно подтипов. Например, BDZ являются относительно неселективными в этом отношении, вызывая антивозбудительные гиперполяризации во многих участках в ЦНС. Эти действия приводят к более обобщенному подавлению нейронов и ряду эффектов, превышающих седативный эффект и содействие сну, таким как анксиолитические, противосудорожные и расслабляющие действия.

Тартрат золпидема химически представляет собой L-(+)-тартрат N,N,6-триметил-2-п-толилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ацетамида (2:1) и проявляет сильные снотворные и седативные действия с незначительными анксиолитическими, миорелаксирующими или противосудорожными свойствами. Тартрат золпидема часто назначают для краткосрочного лечения бессонницы. Он относительно хорошо переносится и практически лишен побочных эффектов, обычно связанных с BDZ.

Были предприняты попытки получения золпидема или его соли в твердых лекарственных формах для перорального введения, таких как таблетки. Из-за отсутствия воды эти лекарственные формы относительно более стабильны. Стабильный жидкий состав будет не только в форме прозрачного раствора, но также будет оставаться прозрачным, без осаждения лекарственного средства при хранении.

Лекарственное средство вводится в твердой форме и, таким образом, возможно доставлять большее количество лекарственного средства с помощью этих твердых лекарственных форм. Следовательно, таблетки Ambien® и Ambien® CR (Sanofi Aventis, США) обеспечивают 10 и 12,5 мг лекарственного средства на таблетку соответственно.

Проблема с твердой лекарственной формой состоит в том, что она требует дезинтеграции и растворения перед тем, как лекарственное средство в ее составе сможет транспортироваться в систему и, таким образом, начало действия этих твердых лекарственных форм будет намного медленнее по сравнению с жидкими лекарственными формами, где лекарственное средство легко доступно в растворе для проникновения через слизистую оболочку. Другим недостатком этих составов в виде таблеток является дневная сонливость, что влияет на качество жизни пациента.

В WO 9916417 (WO '417) раскрыта композиция в виде спрея для трансмукозного введения фармакологически активного соединения, выбранного из группы, включающей индукторы засыпания. В WO '417 раскрыты два типа составов. Полярная композиция для трансбуккального введения содержит состав (I): водный полярный растворитель в количестве 30-99,89%, активное соединение в количестве 0,001-60%, необязательно содержащий ароматизатор в количестве 0,1-10%. Неполярная композиция по настоящему изобретению содержит состав (II): неполярный растворитель в количестве 20-85%, активное соединение в количестве 0,005-50% и необязательно ароматизатор в количестве 0,1-10% и пропеллент в

количестве 50-80%. Описание не раскрывает никакого конкретного состава на основе золпидема или его солей. Следует отметить, что составы без пропеллента, раскрытые в WO'417, содержат значительное количество воды. Присутствие воды будет в значительной степени снижать срок годности составов и, таким образом, желательно получать составы без воды.

В WO 2005079761 (WO '761) и WO 2006128022 (WO '022) раскрыты твердые композиции для перорального введения для доставки снотворного средства через слизистую оболочку рта. Следует отметить, что в WO '761 содержится от приблизительно 1,0 до приблизительно 5,5 вес.% золпидема в твердой лекарственной форме, которой требуется долгое время для абсорбции. В WO '761 и WO '022 не достигается концентрация лекарственного средства, составляющая 0,5-10% вес./об. в составе на основе раствора, где лекарственное средство готово для абсорбции.

В WO 2006046041 (WO '041) раскрыты быстродействующие твердые составы золпидема в форме мукоадгезивных таблеток, подходящих для трансмукозного введения. Изобретение в этой РСТ-публикации, которое представляет собой твердой лекарственную форму, остается в постоянном контакте со слизистой оболочкой рта, что вызывает значительный дискомфорт у пациента.

В WO 2005032519 (WO '519) раскрыты аэрозольные спреи для трансбуккального введения или капсулы, в которых применяется полярный и неполярный растворитель, которые обеспечивают золпидем для быстрой абсорбции через слизистую оболочку рта, что приводит к быстрому началу действия. Полярные композиции для трансбуккального введения по настоящему изобретению содержат в составе водный полярный растворитель, золпидем и необязательно ароматизатор; состав II: водный полярный растворитель, золпидем, необязательно ароматизатор и пропеллент; состав III: неполярный растворитель, золпидем и необязательный ароматизатор; состав IV: неполярный растворитель, золпидем, необязательный ароматизатор и пропеллент; состав V: смесь полярного растворителя и неполярного растворителя, золпидем и необязательный ароматизатор; состав VI: смесь полярного растворителя и неполярного растворителя, золпидем, необязательный ароматизатор и пропеллент.

В спрее золпидема для трансбуккального введения "без пропеллента" в WO '519 применяется полярный и/или неполярный растворитель для быстрой доставки золпидема или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем 0,01-20% (вес/вес) от всего состава.

Несмотря на применение системы растворителей, содержащей полярные растворители с очень высокой долей (пропиленгликоля и этанола 30 и 99%) в составе из WO '519, было невозможно растворить лекарственное средство полностью, с получением таким образом мутных растворов. Кроме того, очень высокая доля спирта, который также действует как способствующее проникновению средство, приводит к неприятному ощущению в полости рта. В WO '519 не раскрыто значение pH составов. При измерении авторами настоящего изобретения pH составлял ~5. Жидкий состав на основе золпидема (Zolpimist®), продаваемый Novadel Pharma US (заявитель из WO '519), характеризуется pH 3-4, при котором лекарственное средство остается растворенным, что указывает на то, что изобретение работает только в диапазоне pH <5.

В изобретении, раскрытом в WO '519, указано, что 8% цитратного буфера критически важно для растворения лекарственного средства в составе без пропеллента, содержащем 2,5% вес/вес золпидема и полярный растворитель, содержащий 15% пропиленгликоля и ~64% этанола, при поддержании pH <5. Если pH этих растворов повышается до 5 и выше, образуется мутный раствор. Кроме того, вода в довольно высоких долях применяется как важный ингредиент. В WO '519 не предусмотрены жидкие составы, которые стабильны при хранении. В изобретении, раскрытом в WO '519, также представлены составы "без пропеллента", полученные с применением маслянистых компонентов и лимонного масла, где достигнутая концентрация лекарственного средства составляет только 0,5%. pH этого состава также составляет менее 5. Было обнаружено, что такие составы не работают при концентрациях лекарственного средства, составляющих 2,5% вес./об.

В WO 2007123955 (WO '955) раскрыты стабильные водно-спиртовые составы на основе активного фармацевтического средства, подходящие для перорального введения в виде спрея. В WO '955 применяется вода в качестве важного компонента системы растворителей для составов для трансбуккального введения без пропеллента. pH этих составов поддерживается в диапазоне 7-12 для доставки различных активных фармацевтических ингредиентов в водных составах. Однако было обнаружено, что невозможно получить прозрачный раствор тартрата золпидема с применением системы растворителей, раскрытой в WO '955, в диапазоне pH 7-12.

В WO 2008141264 (WO '264) раскрыты составы в виде спрея для перорального введения для трансмукозной абсорбции золпидема с применением комбинации полярных и неполярных растворителей. В этих составах могут необязательно применяться пропелленты. Составы, указанные в этой ссылке, доступны на рынке под торговым названием Zolpimist®.

Обычно в WO '264 раскрыты составы в виде спреев для перорального введения, содержащие 0,05-10% золпидема или его фармацевтически приемлемой соли; полярный или не полярный растворитель или их смесь. Эти составы могут дополнительно содержать 0-1% маскирующего вкус средства и/или ароматизаторов; и 0-1% консерванта и пропеллент. Все представленные в качестве примера составы на

основе золпидема содержат воду. Все представленные в качестве примера составы, раскрытые в WO '264, характеризуются рН 3-4. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что если рН этих составов повышается до приблизительно 5, лекарственное средство осаждается в виде творожистой белой массы, демонстрируя, что эти составы не подходят для оромукозного введения. Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что трансмукозное проникновение составов, раскрытых в WO '264, характеризуется $T_{\text{макс}}$ 20 мин.

Раскрытые в предшествующем уровне техники изобретения для улучшения трансмукозного проникновения золпидема посредством обеспечения жидкой лекарственной формы с пропеллентами или без них имеют следующие ограничения:

они не обеспечивают требуемой концентрации лекарственного средства (0,5-10% вес./об.) в форме прозрачного раствора с требуемым сроком годности, составляющим по меньшей мере приблизительно 2 г. Таким образом, большинство составов, доступных на рынке, находятся в твердых лекарственных формах.

Им требуется вода в качестве важного ингредиента, что приводит к более низкой стабильности лекарственных средства, где лекарственное средство осаждается из раствора при хранении.

В них применяется очень высокая доля способствующих проникновению средств, таких как спирт, в этих составах, что приводит к возможности проявления побочных эффектов, таких как неприятное ощущение в ротовой полости.

Они не достигают более быстрого начала действия ($T_{\text{макс}}$ менее 20 мин) посредством обеспечения быстрого трансмукозного проникновения лекарственного средства в диапазоне рН 5-9. Таким образом, жидкие составы, доступные на рынке, поддерживаются при рН менее 5.

Для решения давно возникшей необходимости обеспечения стабильного неводного жидкого состава для эффективного трансмукозного введения золпидема или его фармацевтически приемлемой соли необходимо одновременно решать следующие технические задачи относительно таких жидких лекарственных форм.

1. Обеспечить концентрацию, составляющую 0,5-10% вес./об. лекарственного средства, в прозрачном неводном растворе.

2. Обеспечить состав, который стабилен в течение всего срока годности, составляющего по меньшей мере два года, в пределах широкого диапазона рН 5-9.

3. Минимизировать количество способствующего(их) проникновению средства(средств), применяемого(применяемых) в составе, до 30% об./об. без ухудшения трансмукозного проникновения лекарственного средства.

4. Обеспечить быстрое трансмукозное проникновение лекарственного средства в пределах диапазона рН 5-9, приводя таким образом к более быстрому началу действия.

Цели изобретения

Основной целью настоящего изобретения является обеспечение стабильного неводного раствора золпидема или его фармацевтически приемлемой соли для оромукозного введения для лечения бессонницы, где этот состав обеспечивает быстрое трансмукозное проникновение лекарственного средства.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение стабильного неводного раствора золпидема или его фармацевтически приемлемой соли для оромукозного введения для лечения бессонницы, где этот состав обеспечивает 0,5-10% вес./об., предпочтительно 2,5-10% вес./об. золпидема или его фармацевтически приемлемой соли, где рН состава находится в диапазоне 5-9, предпочтительно в диапазоне 6-9, более предпочтительно в диапазоне 7-9.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение стабильного неводного состава золпидема или его фармацевтически приемлемой соли для лечения бессонницы, подходящего для введения оромукозным путем, где этот состав обеспечивает быстрое начало действия из-за быстрого трансмукозного проникновения.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение стабильного, неводного состава золпидема или его фармацевтически приемлемой соли для лечения бессонницы, где быстрое трансмукозное проникновение лекарственного средства достигается посредством минимизации количества способствующего(их) проникновению средства(средств), применяемого(применяемых) в составе.

Настоящее изобретение решает вышеуказанные и другие потребности посредством обеспечения стабильного, неводного состава золпидема или его фармацевтически приемлемой соли для оромукозного введения посредством синергетической комбинации компонентов, таких как тщательно выбранные система растворителей, способствующее(ие) проникновению средство(а) и другие ингредиенты в диапазоне рН 5-9, предпочтительно в диапазоне 6-9, более предпочтительно в диапазоне 7-9. Состав по настоящему изобретению приводит к быстрому трансмукозному проникновению по сравнению с составом, известным из уровня техники.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предусмотрен стабильный неводный раствор золпидема или его фармацевтически приемлемой соли для лечения бессонницы с быстрой оромукозной абсорбцией лекарственного средства.

Задачей для авторов настоящего изобретения было растворение требуемой концентрации золпидема или его фармацевтически приемлемой соли в неводном жидком составе для оромукозного введения в то же время поддержание его стабильным в течение всего срока годности состава.

Синергетическая комбинация компонентов по настоящему изобретению не только позволяет получать стабильный, неводный жидкий раствор золпидема или его фармацевтически приемлемой соли для оромукозного введения, но она также поддерживает лекарственное средство в растворенном состоянии в пределах диапазона pH 5-9 в течение всего срока годности, составляющего по меньшей мере 2 г.

Раствор по настоящему изобретению позволяет достигать быстрого трансмукозного проникновения лекарственного средства по сравнению с составами, раскрытыми в данной области техники. Это приводит к более быстрому началу действия при введении подъязычным путем у животных. В настоящем изобретении предусмотрен раствор с $T_{max} < 20$ мин. Настоящее изобретение позволяет достигать вышеуказанных преимуществ с минимальным применением способствующих проникновению средств в растворе.

Раствор по настоящему изобретению содержит золпидем или его фармацевтически приемлемую соль, способствующее(ие) проникновению средство(а), систему неводных растворителей, необязательно средства для доведения pH и необязательно полимер, где pH раствора находится в диапазоне 5-9, предпочтительно в диапазоне 6-9, более предпочтительно в диапазоне 7-9.

В настоящем изобретении предусмотрен стабильный неводный раствор золпидема или его фармацевтически приемлемой соли для оромукозного введения, где концентрация золпидема или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне 0,5-10% вес./об. раствора, предпочтительно в диапазоне 2,5-10% вес./об. раствора.

Способствующее(ие) проникновению средство(а) выбирают из низшего(их) спирта(ов) с длиной углеродной цепи, составляющей 1-5, предпочтительно этанола, изопропилового спирта или их смесей. Способствующее(способствующие) проникновению средство(а) из состава по настоящему изобретению также может(могут) быть выбрано(ы) из низшего(их) спирта(ов), гликохолата натрия, дезоксихолата натрия, таурохолатата натрия, гликодезоксихолата натрия, тауредезоксихолата натрия, олеиновой кислоты, каприновой кислоты, лауриновой кислоты, лецитина, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, лизофосфатидилхолина, фосфатидилхолина, азона, циклодекстрина, лаурилсульфата натрия, полиоксиэтилен-9-лаурилового эфира, полиоксиэтилен-20-цетилового эфира, хлорида бензалкония, хлорида цетилпиридиния, витамина E TPGS, каприлкапроилполиоксилглицеридов, стеароилмакроголглицеридов, дикаприлокапрата пропиленгликоля, монокаприлата пропиленгликоля, монолаурата пропиленгликоля, N-метил-2-пирролидона или их смесей.

В одном варианте осуществления раствор содержит этанол в качестве способствующего(их) проникновению средства(средств). В настоящем изобретении имеет место попытка минимизировать долю способствующего(их) проникновению средства(средств), которое(ые) необходимо включить в раствор. Настоящее изобретение содержит способствующее(ие) проникновению средство(а) до 30% об./об. раствора, предпочтительно в диапазоне 2-30% об./об. раствора, более предпочтительно в диапазоне 10-30% об./об. раствора. В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение включает менее 25% об./об. способствующего(их) проникновению средства(средств), предпочтительно в диапазоне 2-25% об./об. раствора.

Система неводных растворителей по настоящему изобретению выбрана из глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, пропиленкарбоната, гликофуrolа, изопропилмиристата, изопропилпальмитата, диметилсульфоксида, триэтилцитрата, диметилацетамида, бензилового спирта, N-метилпирролидона, диметилизосорбида, этилацетата или их комбинации. Предпочтительно, настоящее изобретение включает систему неводных растворителей с долей, составляющей по меньшей мере 40% об./об., предпочтительно по меньшей мере 50% об./об., более предпочтительно по меньшей мере 55% об./об. состава. В одном из вариантов осуществления система неводных растворителей по настоящему изобретению составляет от 40 до 99,5% об./об. раствора.

В настоящем изобретении предусмотрен раствор в диапазоне pH 5-9, предпочтительно в диапазоне 6-9, более предпочтительно в диапазоне 7-9. Для доведения pH раствора в требуемом диапазоне можно включать средство для доведения pH, известное из уровня техники. Указанное средство может быть выбрано из средств для доведения pH, известных из уровня техники. Средство для доведения pH предпочтительно выбрано из меглумина, бикарбоната натрия, карбоната натрия, гидроксида натрия, триэтанолamina, трометамина, диэталонамина, моноэтанолamina, бората натрия, дигидрата цитрата натрия, гидроксида кальция, бикарбоната калия, цитрата калия, карбоната калия, трометамина или их комбинации. Средство для доведения pH по настоящему изобретению применяется в количестве, достаточном для доведения pH состава в диапазоне 5-9, предпочтительно в диапазоне 6-9, более предпочтительно в диапазоне 7-9.

Настоящее изобретение может дополнительно включать различные вспомогательные ингредиенты,

такие как подсластители, ароматизаторы, маскирующие вкус средства и т.п., известные из уровня техники. Ароматизаторы по настоящему изобретению выбраны из ментола, масла перечной мяты, мальтола, этилмальтола, этилванилина, ванилина, мяты, клубники, вишни, малины, грушанки, арбуза, ароматов винограда и т.п. Подсластители по настоящему изобретению выбраны из неотама, сахарозы, алитама, ацесульфама калия, аспартама, трегалозы, ксилита, сукралозы, сорбита, сахарина натрия, неогесперидина дигидрохалкона, маннита, мальтита, лактита, фруктозы и т.п.

В другом варианте осуществления состав может дополнительно содержать полимер, такой как поливинилпирролидон, сополимер винилпирролидона и винулацетата, поливинилполипирролидон, полиметакрилаты, гидроксипропилметилцеллюлоза, ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилбетадекс, поливиниловый спирт, полиакриловая кислота или их комбинация. Полимер включен в диапазоне до 5% вес./об. раствора. Полимер, если применяется, предпочтительно включается в диапазоне 0-2% вес./об. раствора или более предпочтительно в диапазоне 1-2% вес./об. раствора.

В настоящем изобретении предусмотрен стабильный неводный раствор золпидема или его фармацевтически приемлемой соли для лечения бессонницы, который позволяет достигать быстрой трансмукозной абсорбции лекарственного средства через слизистую оболочку, что приводит к быстрому началу действия.

Кроме того, в настоящее изобретении избегается применение органических пропеллентов и высокой доли способствующего(их) проникновению средства(средств), которые могут приводить к вредным побочным эффектам или дискомфорту во рту у пациента.

В настоящем изобретении предусмотрен стабильный неводный раствор, подходящий для введения оромукозным путем, включая трансбуккальный или подъязычный пути.

Неограничивающие примеры составов по настоящему изобретению представлены ниже.

Состав 1.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Меглумин	1,4% вес/объем
Этанол	10% объем/объем
PVP K30	2% вес/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Глицерин	25% объем/объем
Неогесперидин	0,001% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	8

Состав 2.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Меглумин	1,4% вес/объем
Этанол	10% объем/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Глицерин	25% объем/объем
Неогесперидин	0,001% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	8,1

Сравнительный состав 3: (Золпимист).

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Пропиленгликоль	18,73% вес/вес
Бензойная кислота	0,0265% вес/объем
Моногидрат лимонной кислоты (безводная лимонная кислота)	5,12% вес/объем (4,655% вес/объем)
Неотам	0,0005% вес/объем
Хлористоводородная кислота	В достаточном количестве для доведения pH с 3 до 4
Фруктовый ароматизатор DC	0,135% вес/объем
Очищенная вода	в достаточном количестве до 100 %

Значение pH состава после получения согласно формуле составляло 3,5.

Состав 4.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	1% вес/объем
Меглумин	1,4% вес/объем
Этанол	5% объем/объем
PVP K30	2% вес/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	7,5

Состав 5.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	5%
Меглумин	2,8% вес/объем
Этанол	20% объем/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	7,9

Состав 6.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Меглумин	1,4% вес/объем
Этанол	20% объем/объем
PVP K30	2% вес/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	7,5

Состав 7.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Меглумин	1,4% вес/объем

Этанол	30% объем/объем
PVP K30	2% вес/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	7,3

Состав 8.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Меглумин	1,4% вес/объем
Этанол	8% объем/объем
Циклодекстрин	2% вес/объем
PVP K30	2% вес/объем
Глицерин	25% объем/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	7,6

Состав 9.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Меглумин	1,4% вес/объем
Этанол	8% объем/объем
Лецитин	2% вес/объем
PVP K30	2% вес/объем
Глицерин	25% объем/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	7,8

Состав 10.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Меглумин	1% вес/объем
PVP K30	2% вес/объем
Этанол	10% объем/объем
Глицерин	25% объем/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	6,2

Состав 11.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Меглумин	1,24% вес/объем
PVP K30	2% вес/объем
Этанол	10% объем/объем
Глицерин	25% объем/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	6,9

Состав 12.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Меглумин	1,8% вес/объем
PVP K30	2% вес/объем
Этанол	10% объем/объем
Глицерин	25% объем/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	8,6

Состав 13.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Меглумин	1,4% вес/объем
PVP K30	2% вес/объем
Этанол	10% объем/объем
DMSO	50% объем/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	9,0

Состав 14.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Меглумин	1,4% вес/объем
PVP K30	2% вес/объем
Этанол	10% объем/объем
PEG 400	34% объем/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	8,2

Состав 15.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Меглумин	1,4% вес/объем
PVP K30	2% вес/объем

Этанол	10% объем/объем
Гликофуrol	38% объем/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	7,8

Состав 16.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Меглумин	1,4% вес/объем
PVP K30	2% вес/объем
Этанол	10% объем/объем
N-метилпирролидон	34% объем/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	7,9

Состав 17.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Меглумин	1,4% вес/объем
PVP K30	2% вес/объем
Этанол	10% объем/объем
Этилацетат	20% объем/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	7,7

Состав 18.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Меглумин	1,4% вес/объем
PVP K30	2% вес/объем
Этанол	10% объем/объем
Диметилизосорбид	24% объем/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	7,5

Состав 19.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Меглумин	1,4% вес/объем
PVP K30	2% вес/объем
Этанол	10% объем/объем
Диметилацетамид	30% объем/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	7,9

Состав 20.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Меглумин	1,4% вес/объем
PVP K30	2% вес/объем
Этанол	10% объем/объем
Бензиловый спирт	40% объем/объем
Неотам	0,01% вес/вес
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100%
pH	7,6

Состав 21.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	4% вес/объем
Меглумин	2,24% вес/объем
PVP K30	2% вес/объем
Этанол	20% объем/объем
Глицерин	20% объем/объем
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100 %
pH	8,0

Состав 22.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	1,25% вес/объем
Этанол	20% объем/объем
Глицерин	40% объем/объем
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100 %
pH	5,6

Состав 23.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	1,25% вес/объем
Лаурилсульфат натрия (SLS)	2% вес/объем
Глицерин	20% объем/объем
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100 %
pH	5,3

Состав 24.

Ингредиенты	Количество в процентах (%)
Тартрат золпидема	2,5% вес/объем
Этанол	10% объем/объем
Глицерин	25% объем/объем
Пропиленгликоль	в достаточном количестве до 100 %
pH	5,2

Вспомогательные ингредиенты, такие как подсластитель, ароматизатор, маскирующие вкус средства и т.п., могут быть добавлены в состав.

Все растворы, полученные в соответствии с настоящим изобретением, находятся в форме прозрачного раствора, и обнаружено, что они стабильны в течение всего их срока годности. Стабильный неводный раствор по настоящему изобретению подходит для введения оромукозным путем (через слизистую оболочку полости рта).

Без ограничения каким-либо конкретным способом или последовательностью добавления ингредиентов, раствор по настоящему изобретению получают с применением способов, известных из уровня техники.

Сравнительное фармакокинетическое исследование.

Примеры, раскрытые выше, типичны для составов, охватываемых настоящим изобретением. Объем настоящего изобретения не ограничен каким-либо из этих примеров. Предпочтительные признаки, предусмотренные в этих иллюстративных составах по настоящему изобретению, также предусмотрены во всех составах, охватываемых объемом настоящего изобретения.

Перекрестное сравнительное фармакокинетическое исследование состава по настоящему изобретению (состав 1 и 2) с составом, доступным на рынке (сравнительный состав 3 - Zolpimist), проводили после введения однократной дозы самцам новозеландских белых кроликов для сравнения фармакокинетики золпидема после трансбуккального или подъязычного введения. Дозу, эквивалентную дозе 10 мг для человека (0,52 мг/кг по весу), вводили кроликам трансбуккальным или подъязычным путем. Отбор образцов проводили в различные моменты времени, например, перед введением дозы, через 5 мин, 10 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч и 3 ч после введения дозы в каждом периоде исследования. Образцы плазмы крови анализировали в отношении количества золпидема с применением валидированного способа LC-MS/MS. Фармакокинетический анализ проводили с применением инструмента для некомпартментного анализа валидированного программного обеспечения Phoenix WinNonlin® и получали значения T_{\max} , C_{\max} и AUC_{0-3} ч. Статистический анализ проводили с помощью способа ANOVA при $p < 0,05$ с применением программного обеспечения SAS®.

Результаты: среди всех протестированных составов состав 1 обеспечивал самое короткое T_{\max} , составляющее приблизительно 5 мин. Было обнаружено, что разница между T_{\max} составов 1 и 2 статистически незначима. Сравнительный состав 3 характеризовался T_{\max} , составляющим 20 мин. Было обнаружено, что разница между T_{\max} состава 1 и 2 со сравнительным составом 3 статистически значима. Не наблюдали значительной разницы между значениями C_{\max} и AUC_{0-3} ч среди протестированных составов.

Составы из предшествующего уровня техники не обеспечивают более высокую концентрацию лекарственного средства в стабильной неводной жидкой лекарственной форме для ороромукозного введения, и в то же время в них применяется минимальная доля способствующего проникновению средства и все еще достигается повышенное трансмукозное проникновение лекарственного средства.

Напротив, состав по настоящему изобретению обеспечивает стабильную жидкую лекарственную форму золпидема или его фармацевтически приемлемой соли, где лекарственное средство не только остается в полностью растворенном состоянии, но также остается стабильным в течение всего срока годности раствора и позволяет достигать быстрого трансмукозного проникновения лекарственного средства. Неводный жидкий раствор по настоящему изобретению не только обеспечивает стабильный раствор с требуемой концентрацией лекарственного средства, но приводят к более быстрому началу действия из-за более быстрого трансмукозного проникновения лекарственного средства. Настоящее изобретение обеспечивает вышеуказанное преимущество посредством минимизации количества способствующего(их) проникновению средства(средств) в растворах.

В настоящем изобретении было обнаружено, что стабильный неводный раствор золпидема или его фармацевтически приемлемой соли для ороромукозного введения для лечения бессонницы, содержащий 0,5-10% вес./об. золпидема или его фармацевтически приемлемой соли, способствующее проникновению средство и неводный растворитель в диапазоне pH 5-9, обеспечивают повышенное трансмукозное проникновение, что приводит к быстрому началу действия. Предпочтительно, pH раствора по настоящему изобретению находится в диапазоне 6-9, более предпочтительно pH раствора по настоящему изобретению находится в диапазоне 7-9.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стабильный неводный раствор золпидема или его фармацевтически приемлемой соли для ороромукозного введения для лечения бессонницы, содержащий

0,5-10% вес./об. золпидема или его фармацевтически приемлемой соли,

2-30% об./об. способствующего проникновению средства, выбранного из группы, состоящей из низшего спирта с длиной углеродной цепи, составляющей 1-5, гликохолат натрия, дезоксихолата натрия, таурохолат натрия, гликодезоксихолата натрия, тауродезоксихолата натрия, олеиновой кислоты, каприновой кислоты, лауриновой кислоты, лецитина, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, лизофосфатидилхолина, фосфатидилхолина, аэона, циклодекстрина, лаурилсульфата натрия, полиоксиэтилен-9-лаурилового эфира, полиоксиэтилен-20-цетилового эфира, хлорида бензалкония, хлорида цетилпиридиния, витамина E TPGS, каприлпропилоксилиглицеридов, стеароилмакроглицеридов, дикаприлокапрата пропиленгликоля или их смесей, и

от 40 до 99,5% об./об. системы неводных растворителей, выбранной из глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, пропиленкарбоната, гликофуrolа, изопропилмиристата, изопропилпальмитата, диметилсульфоксида, триэтилцитрата, диметилацетамида, бензилового спирта, N-метилпирролидона, диметилизосорбида, этилацетата или их смесей,

где pH состава составляет 5-9.

2. Стабильный неводный раствор для ороромукозного введения по п.1, где раствор содержит 2,5-10% вес./об. золпидема или его фармацевтически приемлемой соли.

3. Стабильный неводный раствор для оромукозного введения по пп.1, 2, где рН состава находится в диапазоне 6-9.

4. Стабильный неводный раствор для оромукозного введения по п.1, где низший спирт представляет собой этанол или изопропиловый спирт или их смеси.

5. Стабильный неводный раствор для оромукозного введения по пп.1-4, где способствующее проникновению средство находится в диапазоне 10-30% об./об. состава.

6. Стабильный неводный раствор для оромукозного введения по пп.1-4, где способствующее проникновению средство находится в диапазоне 2-25% об./об. состава.

7. Стабильный неводный раствор для оромукозного введения по пп.1-6, где раствор дополнительно содержит не более 5% вес./об. полимера, выбранного из поливинилпирролидона, сополимера винилпирролидона и винилацетата, поливинилполипирролидона, полиметакрилатов, гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилбетадекса, поливинилового спирта, полиакриловой кислоты или их смесей.

