

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047151

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.06.10

(21) Номер заявки

202391067

(22) Дата подачи заявки

2023.05.04

(51) Int. Cl. A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО 2Н-ХРОМЕНА

(43) 2024.06.05

(96) 2023000079 (RU) 2023.05.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ИННОВАЦИОННЫЕ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ
РАЗРАБОТКИ" (ООО "ИФАР") (RU)

(72) Изобретатель:

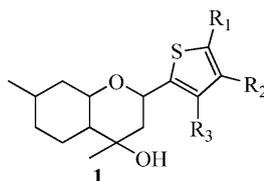
Шмыкова Наталья Анатольевна,
Поздняков Евгений Геннадьевич,
Хазанов Вениамин Абрамович (RU)

(56) US-B2-9999613

NAADER BAHRAMIFAR et al. Solubilities of Some 2H-Chromene Derivatives in Supercritical Carbon Dioxide. Journal of Chemical and Engineering Data, 2003, vol. 48, № 5, p. 1104-1108

LASTOVKA A. V. et al. Analytical Control of Impurities and Active Ingredients in a (-)-Isopulegol Derivative with Highly Potent Analgesic Activity. Pharmaceutical Chemistry Journal, 2020, vol. 54, № 2, p. 190-194

(57) Фармацевтическая композиция в форме раствора для парентерального введения производного 2Н-хромена, представляющего собой соединение общей формулы 1, включая его пространственные изомеры,



где $R_1=R_2=R_3=H$, в которой производное 2Н-хромена растворено в смеси органических амфифильных растворителей и воды, в которой весовое содержание одного или нескольких органических амфифильных растворителей составляет от 30-80%. Композиция по настоящему изобретению создана с использованием фармацевтически приемлемых ингредиентов и обеспечивает получение стабильного раствора для парентерального введения производного 2Н-хромена.

B1

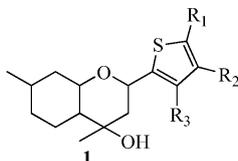
047151

047151 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, а именно к фармацевтическим композициям, предназначенным для парентерального введения производного 2Н-хромена, а также его пространственных изомеров.

Под производным 2Н-хромена понимают соединение общей формулы 1, включая его пространственные изомеры



где $R_1=R_2=R_3=H$.

Далее в описании изобретения соединение общей формулы 1, где $R_1=R_2=R_3=H$, обозначается как производное 2Н-хромена.

Предшествующий уровень техники

Применение производного 2Н-хромена в качестве анальгезирующего средства описано в евразийском патенте № 032413. Однако, это соединение является практически нерастворимо в воде, что затрудняет его использование в виде фармацевтических композиций для парентерального введения, например, в виде растворов для внутримышечного, подкожного или внутривенного введения. Производное 2Н-хромена растворяется в ряде органических растворителей, таких как хлороформ и метанол, которые недопустимо использовать для изготовления лекарственных препаратов. В тоже время, производное 2Н-хромена плохо растворяется в органических растворителях, разрешенных для применения в составе лекарственных средств. В литературе не описаны фармацевтические композиции для парентерального введения производного 2Н-хромена.

Сущность изобретения

Задача, на решение которой направлено изобретение, заключается в создании фармацевтических композиций с использованием фармацевтически приемлемых ингредиентов, которые обеспечивают получение стабильного раствора для парентерального введения производного 2Н-хромена.

Поставленная задача решается путем создания фармацевтических композиций на основе производного 2Н-хромена, где производное 2Н-хромена растворено в специально подобранных смесях амфифильных органических растворителей и воды с использованием поверхностно активных веществ, в которой весовое содержание производного 2Н-хромена составляет 0,1-2,5%, предпочтительно 0,5-1%, органических растворителей 30-80%, поверхностно-активных веществ 0,00-0,25%. Фармацевтические композиции обеспечивают растворение производного 2Н-хромена и стабильность полученного раствора.

Экспериментально установлено, что возможны жидкие фармацевтические композиции для парентерального введения, где производное 2Н-хромена растворено в смеси определенного состава и соотношения органических растворителей, разрешенных для применения в составе лекарственных средств, и воды.

Предпочтительно в состав фармацевтической композиции, согласно изобретению, входит смесь органических амфифильных растворителей. Присутствие амфифильных растворителей способствует растворению производного 2Н-хромена.

Согласно настоящему изобретению можно использовать такие органические растворители, как: этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль 400, транскутол HP, бензиловый спирт или другие фармацевтически приемлемые органические растворители.

В фармацевтической композиции, согласно изобретению, весовое содержание смеси органических амфифильных растворителей от 30 до 80%, предпочтительно от 35 до 70%. Весовое содержание каждого из них, в случае их использования, составляет от 2,5 до 40%

В состав фармацевтической композиции может входить бензиловый спирт. Присутствие бензилового спирта препятствует кристаллизации производного 2Н-хромена. Согласно настоящему изобретению весовое содержание бензилового спирта составляет от 0,0 до 5,0%, предпочтительно от 0,0 до 0,5%.

В состав фармацевтической композиции может входить поверхностно-активное вещество. Присутствие поверхностно-активного вещества способствует растворению фармацевтического активного вещества. Предпочтительно неионогенное поверхностно-активное вещество, согласно настоящему изобретению весовое содержание поверхностно-активного вещества составляет от 0,00 до 0,25%, предпочтительно от 0,00 до 0,05%.

Согласно настоящему изобретению можно использовать такие неионогенные поверхностно-активные вещества, как полисорбаты Твин 80, Твин 20, Твин 60 или другие фармацевтически приемлемые поверхностно-активные вещества.

Фармацевтические композиции согласно изобретению можно разлить во флаконы, ампулы или одноразовые шприцы-тюбики.

Фармацевтические композиции согласно изобретению получают следующим способом: в подготов-

ленные емкости вносят навески производного 2Н-хромена, затем туда же прибавляют отмеренное количество поверхностно-активного вещества, если оно входит в состав, затем добавляют каждый из органических растворителей при температуре 50-60°C в условиях перемешивания, в последнюю очередь вносят воду очищенную.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами фармацевтических композиций.

Пример 1.

Составы, содержащие органические амфифильные растворители, воду очищенную и поверхностно активное вещество.

Вариант состава	Компоненты	Весовое содержание, мас.%
Состав 1.1	Производное 2Н-хромена	1,0
	Этанол	9,75
	Пропиленгликоль	29,0
	Полиэтиленгликоль 400	30,0
	Твин 80	0,25
	Вода очищенная	30,0
Состав 1.2	Производное 2Н-хромена	1,0
	Этанол	9,9
	Пропиленгликоль	29,0
	Полиэтиленгликоль 400	35,0
	Твин 80	0,1
	Вода очищенная	25,0
Состав 1.3	Производное 2Н-хромена	0,5
	Этанол	9,9
	Пропиленгликоль	29,5
	Полиэтиленгликоль 400	35,0
	Твин 20	0,1
	Вода очищенная	25,0

Пример 2.

Составы, содержащие органические амфифильные растворители и воду очищенную.

Вариант состава	Компоненты	Весовое содержание, мас.%	
Состав 2.1	Производное 2Н-хромена	1,0	
	Этанол	9,0	
	Пропиленгликоль	30,0	
	Полиэтиленгликоль 400	30,0	
	Вода очищенная	30,0	
Состав 2.2	Производное 2Н-хромена	1,0	
	Этанол	5,0	
	Пропиленгликоль	30,0	
	Полиэтиленгликоль 400	35,0	
	Вода очищенная	29,0	
Состав 2.3	Производное 2Н-хромена	2,5	
	Этанол	17,5	
	Пропиленгликоль	20,0	
	Полиэтиленгликоль 400	40,0	
	Вода очищенная	20,0	
Состав 2.4	Производное 2Н-хромена	0,1	
	Пропиленгликоль	40,0	
	Полиэтиленгликоль 400	39,9	
	Вода очищенная	20,0	
Состав 2.5	Производное 2Н-хромена	1,0	
	Транскутол НР	10,0	
	Пропиленгликоль	10,0	
	Полиэтиленгликоль 400	40,0	
	Вода очищенная	39,0	
Состав 2.6	Производное 2Н-хромена	1,0	
	Транскутол НР	20,0	
	Пропиленгликоль	20,0	
	Полиэтиленгликоль 400	40,0	
	Вода очищенная	19,0	

Пример 3.

Составы, содержащие органические амфифильные растворители, бензиловый спирт и воду очищенную.

Вариант состава	Компоненты	Весовое содержание, мас.%
Состав 3.1	Производное 2Н-хромена	1,0
	Этанол	9,5
	Пропиленгликоль	29,0
	Полиэтиленгликоль 400	30,0
	Бензиловый спирт	0,5
	Вода очищенная	30,0
Состав 3.2	Производное 2Н-хромена	1,0
	Этанол	9,0
	Пропиленгликоль	29,0
	Полиэтиленгликоль 400	35,0
	Бензиловый спирт	1,0
	Вода очищенная	25,0
Состав 3.3	Производное 2Н-хромена	1,0
	Этанол	9,9
	Пропиленгликоль	29,0
	Полиэтиленгликоль 400	35,0
	Бензиловый спирт	0,1
	Вода очищенная	25,0

Оценивали способность каждого из указанных составов сохранять прозрачность путем разведения их 1:10 изотоническим водным раствором.

Во всех случаях растворы указанных составов оставались прозрачными.

Оценивали способность каждого из указанных составов сохранять стабильность к термическому воздействию. Каждый из указанных составов подвергали автоклавированию в стандартных условиях, а именно: давлении 0,11 мПа (1,1 кгс/см²) и температуре 120°C в течение 8 мин.

Во всех случаях растворы указанных составов оставались прозрачными и бесцветными.

Оценку химической стабильности указанных составов после воздействия стресс-факторов проводили методом ВЭЖХ.

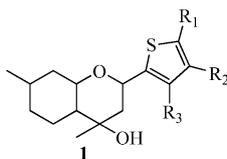
Во всех случаях растворы указанных составов оставались стабильными.

Оценивали способность каждого из указанных составов сохранять стабильность к пониженным температурам. Флаконы с готовой лекарственной формой помещали в камеру холодильника с температурой 6±2°C.

По истечении 3 суток во всех случаях растворы указанных составов оставались прозрачными и бесцветными.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в форме раствора для парентерального введения производного 2Н-хромена, представляющего собой соединение общей формулы 1, включая его пространственные изомеры



где $R_1=R_2=R_3=H$;

в которой производное 2Н-хромена растворено в смеси органических амфифильных растворителей и воды, в которой весовое содержание одного или нескольких органических амфифильных растворителей составляет от 30 до 80 мас. %.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой органические амфифильные растворители выбраны из этанола, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля 400 и транскутола НР.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, которая дополнительно содержит поверхностно-активное вещество в количестве до 0,25 мас. %.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, которая дополнительно содержит бензиловый спирт в количестве до 5,0 мас. %.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой весовое содержание производного 2Н-хромена составляет от 0,1 до 2,5 мас. %, предпочтительно от 0,5 до 1 мас. %.

6. Фармацевтическая композиция по п.3, в которой поверхностно-активное вещество выбрано из Твин 80, Твин 20, Твин 60.

