

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391067 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.05

(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)

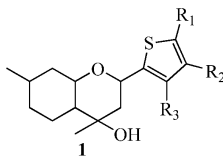
(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО 2Н-ХРОМЕНА

(96) 2023000079 (RU) 2023.05.04

(71) Заявитель:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ИННОВАЦИОННЫЕ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ
РАЗРАБОТКИ" (ООО "ИФАР") (RU)**

(72) Изобретатель:
**Шмыкова Наталья Анатольевна,
Поздняков Евгений Геннадьевич,
Хазанов Вениамин Абрамович (RU)**

(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.

A1

202391067

202391067

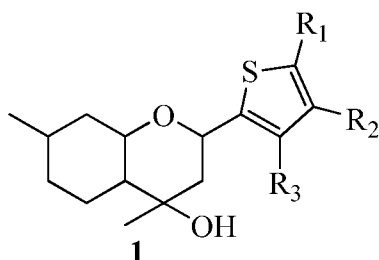
A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО 2Н-ХРОМЕНА

Область техники, к которой относится изобретение

5 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

15 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
20 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.

25 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.

30 Поставленная задача решается путем создания фармацевтических композиций на основе производного 2Н-хромена, где производное 2Н-хромена растворено в специально

5 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.

10 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.

15 Согласно настоящему изобретению можно использовать такие органические растворители, как: этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль 400, транскутол НР, 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 20 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 %.

25 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 %.

30 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 подготовленные 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 °С 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

10

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.

- 5 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 °С в течение 8 мин.

- 10 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.

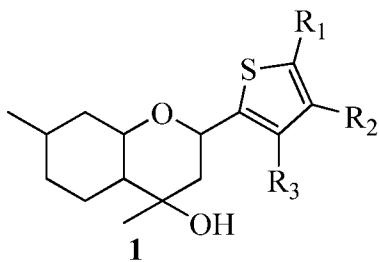
- 15 Оценивали способность каждого из указанных составов сохранять стабильность к пониженным температурам. Флаконы с готовой лекарственной формой помещали в камеру холодильника с температурой 6 ± 2 °С.

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

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО 2Н-ХРОМЕНА

Формула изобретения

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



где $R_1 = R_2 = R_3 = H$,

- 10 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 %.

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

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая поверхностно-активное вещество, в которой весовое содержание поверхностно-активного вещества составляет от 0,00 % до 0,25 %.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая бензиловый спирт, в которой весовое
20 содержание бензилового спирта составляет от 0,0 % до 5,0 %.

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

6. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой поверхностно-активное вещество выбирают из Твин 80, Твин 20, Твин 60.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202391067**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**
См. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
A61K, A61PЭлектронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, EAPATIS, Google, Reaxys**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	US 9999613 B2 (OBSHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSVENNOSTJU "LEOFORS") 19.06.2018	1-6
A	NAADER BAHRAMIFAR et al. Solubilities of Some 2H-Chromene Derivatives in Supercritical Carbon Dioxide. Journal of Chemical and Engineering Data, 2003, vol. 48, № 5, pp. 1104–1108	1-6
A	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, pp. 190-194	1-6

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

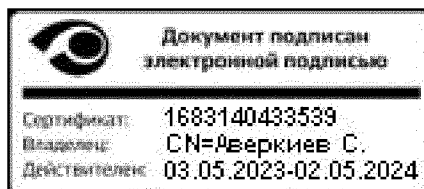
«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 06 декабря 2023 (06.12.2023)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202391067

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

МПК:

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)

СПК:

A61K 31/381
A61K 31/353
A61K 47/10
A61K 9/08
A61P 29/00