



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2012124225/15**, **13.06.2012**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.06.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **13.06.2012**(45) Опубликовано: **20.08.2013** Бюл. № 23(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **RU 2272616 C2**, **27.03.2006**. **EP 1534239**
A2, **01.06.2005**. **WO 0101960 A1**, **10.04.2002**.

Адрес для переписки:

**125367, Москва, Волоколамское ш., 80,
ФГБУ "Научный центр неврологии"
Российской академии медицинских наук**

(72) Автор(ы):

**Суслина Зинаида Александровна (RU),
Сейфулла Рошен Джафарович (RU),
Прохоров Денис Игоревич (RU),
Воронина Татьяна Александровна (RU),
Каплун Александр Петрович (RU),
Капица Инга Геннадьевна (RU),
Журавко Анастасия Сергеевна (RU),
Абаимов Денис Александрович (RU),
Сариев Абрек Куангалиевич (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Федеральное государственное бюджетное
учреждение "Научный центр неврологии"
Российской академии медицинских наук
(ФГБУ "НЦН" РАМН) (RU)**

**(54) КОМПОЗИЦИЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ КАРБАМАЗЕПИН В
ВИДЕ СУБМИКРОННОЙ ЭМУЛЬСИИ, ОБЛАДАЮЩЕЙ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ
АКТИВНОСТЬЮ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и фармацевтической промышленности, в частности к созданию фармацевтической композиции субмикронной эмульсии для парентерального введения, обладающей противосудорожной активностью. Композиция содержит 5-карбамоил-5Н-добенз-(b,f)-азепина и дополнительно она содержит соевое масло и дезоксихолат натрия при следующем соотношении компонентов, мас. %:

5-карбамоил-5Н-добенз-(b,f)-азепина	- 18,5-23,2,
соевое масло	- 2,1-2,3,
дезоксихолат натрия	- 74,5-79,4.

Композиция имеет средний размер дезагломерированных микрочастиц 108-132 нм. Данная композиция обеспечивает возможность внутривенного внутрибрюшинного введения малой терапевтической дозы при высокой эффективности препарата и снижении дозозависимых побочных реакций, а также расширения арсенала таких средств. 4 пр., 3 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 490 016** (13) **C1**

(51) Int. Cl.

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2012124225/15, 13.06.2012**

(24) Effective date for property rights:
13.06.2012

Priority:

(22) Date of filing: **13.06.2012**

(45) Date of publication: **20.08.2013 Bull. 23**

Mail address:

**125367, Moskva, Volokolamskoe sh., 80, FGBU
"Nauchnyj tsentr nevrologii" Rossijskoj akademii
meditsinskikh nauk**

(72) Inventor(s):

**Suslina Zinaida Aleksandrovna (RU),
Sejfulla Roshen Dzhafarovich (RU),
Prokhorov Denis Igorevich (RU),
Voronina Tat'jana Aleksandrovna (RU),
Kaplun Aleksandr Petrovich (RU),
Kapitsa Inga Gennad'evna (RU),
Zhuravko Anastasija Sergeevna (RU),
Abaimov Denis Aleksandrovich (RU),
Sariev Abrek Kuangalievich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
uchrezhdenie "Nauchnyj tsentr nevrologii"
Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk (FGBU
"NTsN" RAMN) (RU)**

(54) PARENTERAL COMPOSITION CONTAINING CARBAMAZEPINE IN FORM OF SUBMICRON EMULSION POSSESSING ANTICONVULSANT ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention refers to medicine and pharmaceutical industry, particularly to creating a pharmaceutical composition of a submicron emulsion for parenteral administration, having anticonvulsant activity. The composition contains 5-carbamoyl-5H-dibenz-(b,f)-azepine, and additionally it contains soya been oil and sodium deoxycholate in the following proportions, wt %: 5-carbamoyl-5H-

dibenz-(b,f)-azepine - 18.5-23.2, soya been oil - 2.1-2.3, sodium deoxycholate - 74.5-79.4. The composition has an average size of the deagglomerated microparticles of 108-132 nm.

EFFECT: composition enables the intravenous intraperitoneal administration of a low therapeutic dose with a high efficacy of the preparation, and reduction of dose-dependent adverse reactions, and extends the range of such preparations.

4 ex, 3 tbl

Изобретение относится к области медицины и фармации, в частности к лекарственным средствам, используемым для лечения эпилепсии, в частности к созданию субмикронной эмульсии, содержащей 5-карбамоил-5Н-добенз-(b,f)-азепин (карбамазепин), обладающей противосудорожным действием.

Одним из основных препаратов, применяемых в терапии психомоторных расстройств, тригеминальной невралгии, а также для купирования судорог, является карбамазепин. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке широко представлены пероральные лекарственные формы карбамазепина (таблетки, капсулы, суспензии).

Однако крайне плохая растворимость карбамазепина в воде (0.061 мг/мл) приводит к медленной и неполной абсорбции его в желудочно-кишечном тракте, что уменьшает эффективность препарата. Создание растворимой формы препарата в виде субмикронной эмульсии весьма актуально, так как должно привести к увеличению биодоступности. К тому же низкая растворимость затрудняет создание на его основе формы для парентерального введения (внутривенной, подкожной, внутрибрюшинной). Форма препарата для парентерального введения в организм, в частности для внутривенного, крайне необходима для оказания экстренной помощи больным в случае припадков, а также больным, находящимся в бессознательном состоянии, когда лекарственное вещество вводить перорально невозможно.

Существует несколько способов солюбилизации гидрофобных веществ: комплексообразование с амфифильными полимерами (чаще всего, ПЭГ, ПВП), заключение вещества в частицы (липосомы, эмульсии, твердые липидные частицы, кохлеаты, мицеллы, полимерные наносферы и др.), использование циклодекстринов и т.п.

Эмульгированные лекарственные формы типа «масло в воде» используются для введения ряда лекарственных субстанций, которые плохо растворимы в воде, но могут солюбилизироваться масляной фазой эмульсии.

В настоящее время известна парентеральная композиция, включающая 5Н-добенз(b,f) азепин-5-карбоксамида и воду или растворитель на водной основе, причем композиция не содержит никаких других солюбилизующих добавок (RU 2000110741, 27.02.2002). Данный источник информации рассмотрен нами в качестве ближайшего аналога.

Однако указанная парентеральная композиция, содержащая карбамазепин, используется в относительно больших дозировках для лечения эпилепсии и оказывает дозозависимые побочные реакции.

Технический результат нашей разработки в виде композиции субмикронной эмульсии карбамазепина заключается в более полной его абсорбции и возможности парентерального введения малых терапевтических доз при высокой эффективности препарата, в снижении дозозависимых побочных реакций, а также расширении арсенала таких средств.

Технический результат достигается за счет того, что разработана фармацевтическая композиция субмикронной эмульсии для парентерального введения, обладающая противосудорожной активностью и содержащая 5-карбамоил-5Н-добенз-(b,f)-азепин и дополнительно соевое масло и дезоксихолат натрия при следующем соотношении компонентов, мас. %:

5-карбамоил-5Н-добенз-(b,f)-азепин	- 18,5-23,2
соевое масло	- 2,1-2,3
дезоксихолат натрия	- 74,5-79,4

и имеет средний размер дезагломерированных микрочастиц 108-132 нм.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Приготовление субмикронной эмульсии для парентерального введения, содержащей 5-карбамоил-5Н-дибенз-(b,f)-азепин и имеющей средний размер дезагломерированных микрочастиц 108-132 нм

Пример 1.

В колбе на 1 л смешивают 200 мл раствора дезоксихолата натрия (ДХН) с концентрацией 1 мг/мл в 0.04 М трис-буфере с pH 8.2, 6 мг соевого масла и 58 мг карбамазепина. Полученную дисперсию перемешивают и обрабатывают на УЗ бане в течение 5-7 мин. В результате получают опалесцирующую дисперсию со средним размером частиц 108-132 нм.

Пример 2.

В колбе на 1 л смешивают 197,2 мл раствора ДХН с концентрацией 1 мг/мл в 0.04 М трис-буфере с pH 8.2, 5,5 мг соевого масла и 61,3 мг карбамазепина. Полученную дисперсию перемешивают и обрабатывают на УЗ бане в течение 5-7 мин. В результате получают опалесцирующую дисперсию со средним размером частиц 108-132 нм.

Оптимальные соотношения компонентов и полученные размеры частиц представлены в таблице 1.

Размер частиц в образцах, содержащих соевое масло и ДХН.				Таблица 1.
Содержание соевого масла и ДХН в дисперсии, %	Размер частиц, нм	Доля, %	Средний размер частиц, нм	
Масло - 1, ДХН-70,0	155	97		
	983.4	3	569,2	
Масло -2.1, ДХН-74,5	132	100		
			132	
Масло - 2,2, ДХН - 76,5	90	65		
	127	35	108,5	
Масло - 2,3, ДХН - 79,4	132	100		
			132	
Масло - 4, ДХН - 90,0	136	98		
	960	2	548	

Морфологию частиц в дисперсии изучали с помощью просвечивающей электронной микроскопии.

Определение степени включения карбамазепина в субмикронные частицы по примеру 1 и 2 осуществляли следующим образом.

Нагруженные субмикронные частицы отделяли от невключившегося карбамазепина гель-фильтрацией на колонке с сефадексом G-25 (NAP5), с объемом хроматографического слоя 10 мл. Объем наносимой дисперсии субмикронных частиц на колонку NAP5 - 0.5 мл (исходный образец). В качестве элюента использовали трис-буфер (0.04 М, pH 8.2). Выходящую с колонки фракцию субмикронных частиц с карбамазепином отбирали в объеме 1 мл (фракция 1). Параллельно исходный образец в количестве 0.5 мл без нанесения на колонку разбавляли двухкратно, добавляя 1 мл трис-буфера. При этом получали фракцию, содержащую невключившийся карбамазепин (фракция 2). Концентрацию карбамазепина в субмикронной дисперсии и степень включения в них вещества рассчитывали по данным измерения оптической плотности при 286 нм после добавления к 100 мкл дисперсии фракции 1 и фракции 2 по 2 мл тетрагидрофурана (ТГФ).

Расчетная формула:

% включения карбамазепина в частицы = фракция 1/фракция 2*100%,

где фракция 1 - оптическое поглощение фракции частиц с карбамазепином после добавления ТГФ, фракция 2 - оптическое поглощение двукратно разбавленной исходной дисперсии после добавления ТГФ.

Степень включения карбамазепина в субмикронную эмульсию масло/ДХН 2,1-2,3 составила 91%, соотношение карбамазепин/носитель (соевое масло и ДХН) - 0.24-0,28.

Лиофилизацию субмикронной эмульсии проводили следующим образом.

К полученной субмикронной эмульсии добавляли в качестве криопротектора сахарозу из расчета 10 весовых частей сахарозы на 1 весовую часть суммарного веса карбамазепина и эксипиентов. Затем образцы разливали во флаконы по 1 мл, замораживали, лиофилизировали и закупоривали. Субмикронная эмульсия готова к применению. Регидратация субмикронной эмульсии перед применением осуществлялась путем добавления дистиллированной воды или раствора хлорида натрия с таким расчетом, чтобы получить эмульсию с нужной концентрацией карбамазепина для парентерального введения.

Противосудорожная активность субмикронной эмульсии 5-карбамоил-5Н-дибенз-(b,f)-азепина представлена в примерах, изложенных ниже.

С лабораторными животными работали в соответствии с действующими "Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных" и "Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных" [Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. // Хроника ВОЗ. - 1985. - Т.39, №3. - С.3-9]. Все животные содержались в виварии в одинаковых условиях обитания и кормления (стандартный брикетированный корм). Разработанная нами субмикронная эмульсионная лекарственная композиция типа «масло в воде» использовалась для парентерального введения карбамазепина. Карбамазепин хорошо растворяется в масляной фазе эмульсий, представленной длинноцепочечными триглицеридами - соевым маслом. Это позволяет солюбилизовать данный лекарственный препарат без использования органических растворителей, а также без применения синтетических солюбилизаторов, которые потенциально могут вызывать побочные эффекты. Для стабилизации субмикронной эмульсии используется поверхностноактивное вещество (ПАВ), представленное дезоксихолатом натрия. Стероидное мицеллообразующее ПАВ-ДХН входит в состав желчи и участвует в процессе ассимиляции жиров в желудочно-кишечном тракте.

Пример 3.

Изучение противосудорожной активности субмикронной эмульсии карбамазепина в сравнении с карбамазепином в субстанции на генерализованные судороги, вызванные максимальным электрошоком. Эксперименты проводили на самцах белых аутбредных мышей. Генерализованные судороги вызывали по методике максимального электрошока с использованием сертифицированной установки Rodent Shockers (Harvard Apparatus, USA). Электрический стимул (500 V, 145-147 mA, длительность - 0,6 с) подавался через предварительно смоченные в физиологическом растворе специальные глазные электроды. Регистрировали наличие первично-генерализованных судорог - тонической экстензии передних и задних конечностей, последующих за этой фазой клонических судорог всего тела и гибель животных [Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ. Руководство по

экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, издание 2-е, под ред. Р.У. Хабриева, Москва, 2005, с.277-294].

Субмикронную эмульсию карбамазепина, полученную по примеру 1, вводили внутрибрюшинно (внб) в трех дозах: 3,3; 5,0 и 8,3 мг/кг. В качестве препарата сравнения применяли карбамазепин в субстанции (5-карбамоил-5Н-добенз (b,f) азепин; Акрихин) в дозах 5, 10 и 20 мг/кг внутрибрюшинно в объеме, аналогичном объему субмикронной эмульсии карбамазепина. Контрольным животным вводили дистиллированную воду в эквивалентном объеме. Максимальный электрошок проводили через 40 минут после введения веществ.

Установлено, что максимальный электрошок вызывал наступление первично-генерализованных судорог - тоническая экстензия передних и задних конечностей, и последующих за ними клонических судорог всего тела у всех животных исследованных групп. Под действием максимального электрошока гибель животных контрольной группы составила 85,7%.

Субмикронная эмульсия карбамазепина в дозе 8,3 мг/кг полностью предотвратила гибель животных. В дозе 5 мг/кг субмикронная эмульсия карбамазепина предотвратила гибель в 66,7% случаев, а в малой дозе 3,3 мг/кг субмикронная эмульсия карбамазепина устранила гибель у 57% животных. Таким образом, противосудорожный эффект субмикронной эмульсии карбамазепина имеет четко выраженный дозозависимый характер - с увеличением дозы вещества в линейной зависимости увеличивается его противосудорожный эффект. Активность субмикронной эмульсии карбамазепина при использовании малых доз в условиях модели первично-генерализованных судорог, вызванных максимальным электрошоком, значительно превосходила активность стандартного карбамазепина в субстанции (см. таблица 2).

Таблица 2.	
Противосудорожная активность субмикронной эмульсии карбамазепина в сравнении с карбамазепином в субстанции на модели судорог, вызванных максимальным электрошоком (500 В, 145 мА, 0,6 с)	
Группа, доза	% выживших животных (число выживших/общее число животных в группе)
Контроль, дистиллированная вода	15,4 (2/13)
Карбамазепин субстанция, 5 мг/кг	20 (2/10)
Карбамазепин субстанция, 10 мг/кг	62,5 (5/8) *
Карбамазепин субстанция, 20 мг/кг	91,7 (11/12)*
Карбамазепин субмикронная эмульсия, 3,3 мг/кг, внб	57,2 (4/7) *
Карбамазепин субмикронная эмульсия, 5 мг/кг, внб	64,3 (9/14) *
Карбамазепин субмикронная эмульсия, 8,3 мг/кг, внб	91,7 (11/12)*
* - $p < 0.05$ достоверность различий по критерию Пирсона относительно контроля.	

Пример 4.

Изучение противосудорожной активности субмикронной эмульсии карбамазепина, полученной по примеру 2, в сравнении с карбамазепином в субстанции на генерализованные судороги, вызванные введением пикротоксина.

Эксперименты проводили на самцах белых аутбредных мышей. Генерализованные судороги вызывали по методике антагонизма с агонистом ГАМК-А рецептора - пикротоксином в соответствии с существующими методическими рекомендациями [Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ,

издание 2-е, под ред. Р.У. Хабриева, Москва, 2005, с.277-294]. Согласно методике, пикротоксин вводили подкожно в область шейного отдела спины мыши.

Регистрировали латентное время начала судорог, число судорожных припадков (клонические судороги передних и/или задних конечностей без утраты рефлекса переворачивания продолжительностью более 3 сек) и процент животных с тонико-клоническими судорогами. Исследуемые вещества - субмикронная эмульсия карбамазепина в дозах 5 и 8,3 мг/кг и карбамазепин в субстанции в дозах 10 и 20 мг/кг, которые вводили внутривентриально за 35 минут до инъекции пикротоксина в дозе 6 мг/кг. Начало судорог у мышей контрольной группы регистрируется через 7,4 минуты после введения пикротоксина. Количество судорожных припадков (клонические судороги передних и/или задних конечностей без утраты рефлекса переворачивания продолжительностью более 3 сек) составляли у контрольных животных 6,9 припадков, продолжительность жизни - 24,3 мин, а число выживших животных только 11% (см. таблица 3).

Субмикронная эмульсия карбамазепина в дозе 8,3 мг/кг существенно и статистически достоверно увеличивала в 1,5 раза латентное время начала вызванных пикротоксином судорог, уменьшала в 1,97 раза число судорожных припадков и увеличивала продолжительность жизни и процент выживших животных (до 50%).

Субмикронная эмульсия карбамазепина в дозе 5 мг/кг оказывала меньший противосудорожный эффект в отношении судорог, вызванных пикротоксином и была сравнима с активностью стандартного карбамазепина в дозе 20 мг/кг.

Эффект субмикронной эмульсии карбамазепина в дозе 8,3 мг/кг в условиях данной модели существенно превосходит показатели, полученные на фоне стандартного карбамазепина в дозе 20 мг/кг (см. таблица 3).

Таблица 3.

Противосудорожная активность субмикронной эмульсии карбамазепина на модели судорог, вызванных введением пикротоксина мышам

Группы, вещество, дозы	Латентное время начала судорог, мин	Количество судорожных припадков	Продолжительность жизни, мин	Число выживших животных, %
Пикротоксин 6 мг/кг, п/к	7,4±1,05	6,89±1,4	24,35±6,01	11,1%
Карбамазепин в субстанции 10 мг/кг, в/б + Пикротоксин	9,41±0,58	5,83±2,23	26,37±6,37	0%
Карбамазепин в субстанции 20 мг/кг, в/б + Пикротоксин	11,41±1,3*	5,83±1,38	30,14±8,23	33,3%
Субмикронная эмульсия карбамазепина 5 мг/кг + Пикротоксин	10,33±1,52	5,75±1,7	28,37±6,30	16,7%
Субмикронная эмульсия карбамазепина 8,3 мг/кг + Пикротоксин	11,05±2,3*	3,5±1,31*	32,28±3,17	50%

* - $p < 0.05$ достоверность различий по критерию Манна-Уитни относительно контроля.

Представленные в таблице 3 данные свидетельствуют о том, что предложенная композиция субмикронной эмульсии карбамазепина объективно ослабляет показатели регистрируемых судорог в представленных моделях. Кроме того, новая композиция, более предпочтительна по сравнению с известными лекарственными формами карбамазепина, поскольку используется в значительно меньших дозах, имеет оптимальные пути доставки в организме, и в связи с этим не обладает рядом побочных эффектов, характерных для стандартного препарата.

Таким образом, карбамазепин в субмикронной эмульсии в дозе 10 мг/кг обладал

достоверным противосудорожным эффектом в тесте антагонизма с пикротоксином. Так, композиция субмикронной эмульсии карбамазепина увеличила латентное время начала судорог, вызванных пикротоксином, уменьшила число судорожных припадков (клонические судороги передних и/или задних конечностей без утраты рефлекса переворачивания продолжительностью более 3 сек) и полностью предотвратила появление клонико-тонических судорог.

Композиция субмикронной эмульсии карбамазепина в дозе 10 мг/кг превосходит карбамазепин в субстанции (20 мг/кг) по противосудорожной активности в тесте антагонизма с пикротоксином (малая доза токсина 2,5 мг/кг).

Композиция субмикронной эмульсии карбамазепина в дозах 3,3, 5,0 и 8,3 мг/кг обладает выраженной противосудорожной активностью в тесте максимального электрошока.

Композиция субмикронной эмульсии карбамазепина в дозе 8,3 мг/кг оказывает выраженное противосудорожное действие на первично-генерализованные судороги, вызванные пикротоксином.

Противосудорожный эффект композиции субмикронной эмульсии карбамазепина имеет четко выраженный дозозависимый характер и усиливается в линейной зависимости при повышении дозы вещества.

Композиция субмикронной эмульсии карбамазепина по противосудорожной активности значительно превосходит карбамазепин в субстанции. В тесте максимального электрошока композиция субмикронной эмульсии карбамазепина оказывает противосудорожное действие в дозах в 3-4 раза меньших (3,3, 5,0 и 8,3 мг/кг), а в тесте антагонизма с пикротоксином в дозах в 2 раза меньших (8,3 мг/кг), чем карбамазепин в субстанции (20 мг/кг).

Таким образом, композиция субмикронной эмульсии карбамазепина в дозах 3,3, 5,0 и 8,3 мг/кг обладает отчетливой противосудорожной активностью в тестах максимального электрошока и антагонизма с пикротоксином, с наиболее выраженным эффектом в тесте максимального электрошока.

Изобретение может быть использовано в практической медицине.

Формула изобретения

Фармацевтическая композиция субмикронной эмульсии для парентерального введения, обладающая противосудорожной активностью, содержащая 5-карбамоил-5Н-добенз-(b,f)-азепин, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит соевое масло и дезоксихолат натрия при следующем соотношении компонентов, мас. %:

5-карбамоил-5Н-добенз-(b,f)-азепина	18,5-23,2
соевое масло	2,1-2,3
дезоксихолат натрия	74,5-79,4

и имеет средний размер дезагломерированных микрочастиц 108-132 нм.