



(51) МПК

A61K 9/22 (2006.01)**A61K 31/513** (2006.01)**A61P 9/10** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2006110546/15**, **31.08.2004**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
31.08.2004(30) Конвенционный приоритет:
02.09.2003 GB 0320522.6(43) Дата публикации заявки: **10.08.2006**(45) Опубликовано: **27.06.2009** Бюл. № 18(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **WO 01/60805, A, 23.08.2001. DE 3943242,
A, 28.06.1990. RU 2203671, C1, 10.05.2003.**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **03.04.2006**(86) Заявка РСТ:
EP 2004/009726 (31.08.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/021002 (10.03.2005)

Адрес для переписки:
**129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517**

(72) Автор(ы):

ВАН ШИ Дирк Маринус Йоханнес (GB)

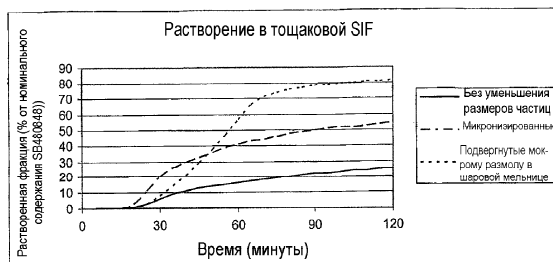
(73) Патентообладатель(и):

ГЛЭКСО ГРУП ЛИМИТЕД (GB)**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПРОИЗВОДНОЕ
ПИРИМИДИН-А-ОНА, ПОКРЫТАЯ КИШЕЧНОРАСТВОРИМЫМ ПОЛИМЕРОМ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и фармацевтики и касается антиатеросклеротической композиции, включающей кишечнорастворимое покрытие и ядро, содержащее 1-(N-(2-(диэтиламино)этил)-N-(4-(4-трифторметилфенил)бензил)амино-карбонилметил)-2-(4-фторбензил)тио-5,6-триметилпиридин-4-он и одну или несколько добавок, выбранных из разрыхлителя, разбавителя и

связующего. Композиция обладает высокой биодоступностью. 2 н. и 8 з.п. ф-лы, 1 ил., 9 табл.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006.01)**A61K 31/513** (2006.01)**A61P 9/10** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006110546/15, 31.08.2004**(24) Effective date for property rights:
31.08.2004(30) Priority:
02.09.2003 GB 0320522.6(43) Application published: **10.08.2006**(45) Date of publication: **27.06.2009 Bull. 18**(85) Commencement of national phase: **03.04.2006**(86) PCT application:
EP 2004/009726 (31.08.2004)(87) PCT publication:
WO 2005/021002 (10.03.2005)

Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):
VAN ShI Dirk Marinus Jokhannes (GB)(73) Proprietor(s):
GLEhKSO GRUP LIMITED (GB)**(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING PYRIMIDIN -A-ONE DERIVATIVE, COVERED WITH INTESTINE-SOLUBLE POLYMER**

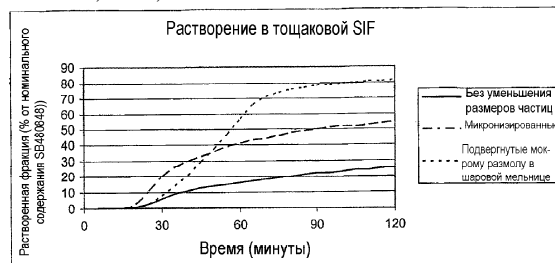
(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to field of medicine and pharmaceuticals and concerns angiatherosclerotic composition including intestine-soluble coating and core, which contains 1-(N-(2-(diethylamino)ethyl)-N-(4-(4-trifluoromethylphenyl)benzyl)aminocarbonylmethyl)-2-(4-fluorobenzyl)tio-5,6-trimethylenepyrimidin-4-one and one or several additives, selected from loosening agent, thinner and binding agent.

EFFECT: elaboration of composition with high bioavailability.

10 cl, 9 tbl, 8 ex



Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к таблетированным композициям для перорального приема, которые содержат ингибитор фермента фосфолипазы A2, липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2), способам приготовления таких композиций и их использованию в лечении, в особенности лечении атеросклероза.

Уровень техники

В WO 01/60805 (SmithKline Beecham plc) раскрыт новый класс соединений пиримидинона, в том числе замещенных по N1 и содержащих атом серы.

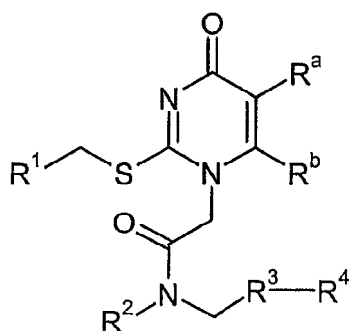
Соединения пиримидинона, описанные в WO 01/60805, являются ингибиторами фермента липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2) и ожидается, что они будут применимы в лечении и особенно в первичной и вторичной профилактике острых коронарных нарушений, например, вызванных атеросклерозом, включая атеросклероз периферических сосудов и цереброваскулярный атеросклероз.

Соединения формулы I, описанные в настоящем изобретении, являются подклассом соединений, описанных в WO 01/60805.

После введения соединения формы I в течение I фазы клинических испытаний наблюдались побочные явления, вызванные неприятным запахом. Они включали необычный запах испражнений, мочи, пота и волос. Авторы тогда предположили, что данное побочное явление вызвано разрушением соединений в кислой среде желудка, производящим продукты разрушения, содержащие свободную тиоловую группу. Кроме того, авторы полагают, что данный распад менее вероятен в менее кислой кишечной среде. Настоящее изобретение разрешает данную проблему путем получения соединений формулы I в таблетированной композиции, покрытой оболочкой из кишечнорастворимого полимера. Термин "кишечнорастворимый полимер" является техническим термином, относящимся к полимеру, который избирательно растворим в менее кислой среде кишечника по сравнению с более кислой средой желудка.

Раскрытие изобретения

Соответственно, в первом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, включающую ядро, которое содержит фармацевтически активный ингредиент, представляющий собой соединение формулы (I):



(I)

где R^a и R^b оба представляют собой $(CH_2)_n$, где n равно 3 или 4, формирующие с атомами углерода пиримидинового кольца, к которым они присоединены, конденсированное 5- или 6-членное углеродное кольцо;

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную галогеном;

R^2 представляет собой $C_{(1-3)}$ -алкильную группу, замещенную NR^5R^6 ;

R^3 и R^4 формируют остаток 4-(4-трифторметилфенил)фенила;

и R^5 и R^6 , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый выбран из
 5 водорода или $C_{(1-6)}$ -алкильной группы;
 и оболочку которая содержит кишечнорастворимый полимер.

Предпочтительно, R^a и R^b вместе атомами углерода пиримидинового кольца, к
 которым они присоединены, формируют конденсированное 5-членное
 10 карбоциклическое кольцо.

Предпочтительно, R^1 замещен единственным атомом галогена в пара-положении.
 Особенно предпочтительно, если упомянутый галоген представляет собой фтор.

Предпочтительно, R^5 и R^6 оба представляют собой $C_{(1-6)}$ -алкильные группы,
 15 особенно предпочтительно, если они оба представляют собой этил.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтически активный
 компонент представляет собой

1-(N-(2-(диэтиламино)этил)-N-(4-(4-трифторметилфенил)бензил)аминокарбонилметил)-
 2-(4-фторбензил)тио-5,6-триметиленпиримидин-4-он.

20 Активный ингредиент в ядре может присутствовать в любой общепринятой форме;
 он может присутствовать в микронизированной форме; размолотой форме, в
 частности, форме, подвергшейся мокрому размолу в шаровой мельнице; или в
 солюбилизированной форме. В дополнение к активным материалам ядро может
 25 содержать добавки, общепринятые в технике прессованных таблеток. Подходящие
 добавки в такой таблетке могут включать разбавители (также известные специалисту
 в данной области техники как наполнители), такие как микрокристаллическая
 целлюлоза, маннит, безводная лактоза, моногидрат лактозы, карбонат кальция,
 карбонат магния, дикальция фосфат или их смеси; связующие, такие как
 30 гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, поливинилпирролидон,
 клейстеризованный крахмал или гуммиарабик, или их смеси; вещества, повышающие
 распадаемость, такие как микрокристаллическая целлюлоза (выполняющая функции и
 разбавителя, и вещества, повышающего распадаемость) поперечно сшитый
 35 поливинилпирролидон, натрия крахмала гликолят, кроскармеллозы натрий или их
 смеси; смазывающие вещества, такие как стеарат магния или стеариновая кислота,
 скользящие вещества или добавки, повышающие текучесть, такие как коллоидный
 диоксид кремния, тальк или крахмал, и стабилизаторы, такие как полоксамер,
 обезвоженный аморфный диоксид кремния, красители, ароматические вещества и т.д.

40 В качестве разбавителя таблетка предпочтительно содержит лактозу. Если
 присутствует связующее, предпочтительно оно является
 гидроксипропилметилцеллюлозой. В качестве смазывающего вещества таблетка
 предпочтительно содержит стеарат магния. В качестве вещества, повышающего
 45 распадаемость, таблетка предпочтительно содержит кроскармеллозы натрий. В
 качестве разбавителя таблетка предпочтительно содержит микрокристаллическую
 целлюлозу.

Разбавитель может присутствовать в пределах от 10 до 80% от массы ядра.

Смазывающее вещество может присутствовать в пределах от 0,25 до 2% от массы
 50 ядра. Вещество, повышающее распадаемость, может присутствовать в пределах от 1
 до 10% от массы ядра. Микрокристаллическая целлюлоза, если присутствует, может
 присутствовать в пределах от 10 до 80% от массы ядра.

Активный компонент предпочтительно составляет от 10 до 50% массы ядра, более

предпочтительно от 15 до 40% массы ядра. Ядро может содержать любой терапевтически подходящий уровень дозировки активного ингредиента, но предпочтительно содержит до 200 мг активного ингредиента в виде свободного основания. Особенно предпочтительно ядро содержит 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120 или 160 мг активного ингредиента в виде свободного основания.

Ядро может быть сделано из прессованной смеси его компонентов. Компоненты могут быть спрессованы непосредственно или могут гранулироваться перед прессованием. Такие гранулы могут быть сформированы обычным процессом гранулирования, известным в технике. В другом аспекте ядро может быть сделано при помощи способа, включающего сушку распылением суспензии действующего вещества, подвергшейся мокрому размолу в шаровой мельнице. В альтернативном варианте осуществления гранулы могут быть покрыты кишечнорастворимой оболочкой по отдельности, а затем заключены в стандартную капсульную оболочку.

Ядро окружают оболочкой, которая содержит кишечнорастворимый полимер. Примерами кишечнорастворимых полимеров являются фталат ацетата целлюлозы, сукцинат ацетата целлюлозы, фталат метилцеллюлозы, этилгидроксцеллюлозы фталат, поливинилацетата фталат, поливинилбутирата ацетат, сополимер винилацетата и малеинового ангидрида, сополимер стирола и малеинового моноэфира, сополимер метакрилата и метакриловой кислоты или сополимер метакрилата, метакриловой кислоты и октилакрилата. Они могут использоваться либо по отдельности, либо в комбинации, либо вместе с полимерами, отличными от упомянутых выше. Оболочка может также содержать нерастворимые вещества, которые в живых организмах ни разлагаются, ни солюбилизируются, такие как алкилированные производные целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, поперечно сшитые полимеры, такие как сополимер стирола и дивинилбензола, полисахариды, обладающие гидроксильными группами, такие как декстран, производные целлюлозы, которые обрабатываются бифункциональными веществами, создающими поперечные связи, такими как эпихлоргидрин, дихлоргидрин или 1,2,3,4-диэпоксидбутан. Оболочка может также содержать крахмал и/или декстрин.

Предпочтительными материалами для кишечнорастворимого покрытия являются имеющиеся в продаже кишечнорастворимые полимеры Eudragit®, такие как Eudragit® L, Eudragit® S, и Eudragit® NE, использованные самостоятельно или с пластификатором. Такие покрытия обычно наносятся с использованием жидкой среды, и природа пластификатора зависит от того, водная ли среда или неводная. Пластификаторы для использования в водной среде включают пропиленгликоль, триэтилцитрат, ацетил триэтилцитрата или Citrofex®, или Citrofex® A2. Неводные пластификаторы включают их, а также диэтил- и дибутилфталат и дибутилсебацинат. Предпочтительным пластификатором является триэтилцитрат. Количество включенного пластификатора будет очевидно специалисту в данной области техники.

Оболочка может также содержать противополоприлипающее вещество, такое как тальк, диоксид кремния или глицерилмоностеарат. Предпочтительно противополоприлипающее вещество является глицерилмоностеаратом. Как правило, оболочка может содержать приблизительно 5-25 мас.% пластификатора и приблизительно до 50 мас.% противополоприлипающего вещества, предпочтительно 1-10 мас.% противополоприлипающего вещества.

Если желательно, может быть включено поверхностно-активное вещество, способствующее образованию водной суспензии полимера. Специалисту в данной области техники известно множество примеров возможных поверхностно-активных

веществ. Предпочтительными примерами поверхностно-активных веществ являются полисорбат 80, полисорбат 20 или лаурилсульфат натрия. Поверхностно-активное вещество, если присутствует, может составлять 0,1-10% оболочки, предпочтительно 0,2-5% и особенно предпочтительно 0,5-2%.

В одном варианте осуществления есть изолирующая прослойка, заключенная между ядром и кишечнорастворимым покрытием. Изолирующая прослойка представляет собой материал для покрытий, который может использоваться, чтобы защитить кишечнорастворимую оболочку от возможного химического разрушения любыми щелочными ингредиентами ядра. Изолирующая прослойка может также обеспечить более гладкую поверхность, тем самым облегчая прикрепление кишечнорастворимой оболочки. Подходящие покрытия известны специалисту в данной области техники. Предпочтительно изолирующая прослойка делается из покрытия Opadry, особенно предпочтительно Opadry White, и еще более предпочтительно Opadry White OY-S-28876.

Настоящее изобретение также включает фармацевтическую композицию, которая описана в данном документе для использования в качестве активного терапевтического вещества. Предпочтительно композиция предназначена для использования в лечении атеросклероза.

Осуществление изобретения

Изобретение будет далее описано только посредством примера.

Пример 1

Таблетки содержат переменное количество

1-(N-(2-(диэтиламино)этил)-N-(4-(4-трифторметилфенил)бензил)аминокарбонилметил)-2-(4-фторбензил)тио-5,6-триметиленипиримидин-4-она (названного в данном примере "активным ингредиентом") в виде свободного основания (см. таблицу 1).

Моногидрат лактозы, микрокристаллическая целлюлоза, активный ингредиент, гидроксипропилметилцеллюлоза и часть кроскармеллозы натрия (в соответствии с формулой) были просеяны в 10-литровый смеситель Fielder с большим усилием сдвига (мог использоваться любой подходящий смеситель с большим усилием сдвига), и смешивались в течение 5 минут при 300 об/мин с выключенным измельчителем. Затем смесь гранулировали путем добавления приблизительно 900 мл воды, при этом смешивание продолжалось с использованием как мешалки (300 об/мин), так и измельчителя (скорость II). Гранулы сушили в сушилке Glatt 3/5 с псевдоожиженным слоем, просеивали Comil в смеситель Pharmatec с 10-литровым бункером и затем смешивали с любым количеством безводной лактозы, заданным в рецепте, плюс с остатком кроскармеллозы натрия в течение 15 минут при 17 об/мин. Стеарат магния просеивали в смеситель, и процесс смешивания продолжался в течение еще 2 минут при 17 об/мин. Смесь со смазывающим веществом прессовали подогнанными 10,5 мм круглыми нормально вогнутыми пуансонами, используя ротационный таблеточный пресс Riva Piccola (мог бы использоваться любой подходящий таблеточный пресс). Изолирующую прослойку и вслед за ней кишечнорастворимую оболочку наносили распылением водной суспензии ингредиентов покрытия в установке для нанесения покрытий Manesty XL, используя параметры для процесса нанесения покрытия, которые были рекомендованы изготовителями полимеров покрытия (могла бы использоваться любая подходящая установка для нанесения покрытий).

Данный способ может быть выполнен как описано выше с использованием микронизированного действующего вещества, чтобы произвести таблетки, содержащие изменяющиеся количества микронизированного действующего вещества

в виде свободного основания.

Пример 2

Таблетки содержат переменные количества

1-(N-(2-(диэтиламино)этил)-N-(4-(4-трифторметилфенил)бензил)аминокарбонилметил)-
2-(4-фторбензил)тио-5,6-триметиленпиримидин-4-она (в данном примере названного
"активным ингредиентом") в виде свободного основания (см. таблицу 2).

Суспензию активного ингредиента, гидроксипропилметилцеллюлозы, полоксамера 188 и маннита в очищенной воде готовили, используя лопастную мешалку (могла бы использоваться любая подходящая мешалка или гомогенизатор). Суспензию затем пропускали через шаровую мельницу для мокрого размола Drais Cosmo, содержащую иттриевые/циркониевые шары (могла бы использоваться любая шаровая мельница для мокрого размола), пока не достигался желательный размер частиц. Подвергнутую размолу суспензию затем сушили распылением, используя прибор для сушки распылением Niro Mobile Minor (мог бы использоваться любой подходящий прибор для сушки распылением). Высушенный распылением порошок затем добавляли в смеситель Pharmatec с 5-литровым бункером и после этого смешивали с микрокристаллической целлюлозой и кроскармеллозой натрия в течение 10 минут при 17 об/мин. Стеарат магния просеивали в смеситель, и процесс смешивания продолжался в течение еще 1 минуты при 17 об/мин. Смесь со смазывающим веществом прессовали подогнанными 9-миллиметровыми круглыми нормально вогнутыми пуансонами, используя однопуансонный таблеточный пресс Korsch ЕКО (мог использоваться любой подходящий таблеточный пресс). Изолирующую прослойку и вслед за ней кишечнорастворимую оболочку наносили распылением водной суспензии ингредиентов покрытия в установке для нанесения покрытий Manesty XL, используя параметры для процесса нанесения покрытия, которые были рекомендованы изготовителями полимеров покрытия (и снова могла бы использоваться любая подходящая установка для нанесения покрытий).

Пример 3

Таблетки содержат 60 мг

1-(N-(2-(диэтиламино)этил)-N-(4-(4-трифторметилфенил)бензил)аминокарбонилметил)-
2-(4-фторбензил)тио-5,6-триметиленпиримидин-4-она (названного в данном примере
"активным ингредиентом") в виде свободного основания (см. таблицу 3).

Безводную лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия и активный ингредиент просеивали в смеситель и смешивали в течение 15 минут при 30 об/мин. Стеарат магния просеивали в смеситель, и процесс смешивания продолжали в течение еще 2 минут при 18 об/мин. Смесь со смазывающим веществом прессовали подогнанными 9,5 мм круглыми нормально вогнутыми пуансонами на ротационном таблеточном прессе (мог бы использоваться любой подходящий таблеточный пресс). Кишечнорастворимую оболочку наносили распылением водной суспензии ингредиентов покрытия в установке для нанесения покрытий, используя параметры для процесса нанесения покрытия, которые были рекомендованы изготовителями полимеров покрытия (могла бы использоваться любая подходящая установка для нанесения покрытий).

Сравнительный пример 4

Таблетки содержат переменное количество

1-(N-(2-(диэтиламино)этил)-N-(4-(4-трифторметилфенил)бензил)аминокарбонилметил)-
2-(4-фторбензил)тио-5,6-триметиленпиримидин-4-она (названного в данном примере
"активным ингредиентом") в виде гидрохлорида (см. таблицу 4).

Моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, активный ингредиент, гидроксипропилметилцеллюлозу и половину кроскармеллозы натрия просеивали в 10-литровый смеситель Fielder с большим усилием сдвига (мог использоваться любой подходящий смеситель с большим усилием сдвига) и смешивали в течение 5 минут при 300 об/мин с выключенным измельчителем. Затем смесь гранулировали путем добавления приблизительно 750 мл воды, в то время как смешивание продолжалось. Гранулы сушили в сушилке Glatt 3/5 с псевдоожиженным слоем, просеивали Comil в смеситель Pharmatec с 5-литровым бункером и затем смешивали с любым количеством безводной лактозы, данным в рецепте, плюс с остатком кроскармеллозы натрия в течение 5 минут при 20 об/мин. Стеарат магния просеивали в смеситель, и процесс смешивания продолжали в течение еще 1 минуты при 10 об/мин. Смесь со смазывающим веществом прессовали подогнанными 9,5 мм круглыми нормально вогнутыми пуансонами, используя ротационный таблеточный пресс Riva Piccola (мог использоваться любой подходящий таблеточный пресс). Изолирующую прослойку и вслед за ней кишечнорастворимую оболочку наносили распылением водной суспензии ингредиентов покрытия в установке для нанесения покрытий Manesty 10, используя параметры для процесса нанесения покрытия, которые были рекомендованы изготовителями полимеров покрытия (и снова могла бы использоваться любая подходящая установка для нанесения покрытий).

Таблица 1				
Компонент	Количество (мг/таблетка)			Функция
	80 мг	120 мг	160 мг	
Ядро таблетки:				
Активный ингредиент	80,0	120,0	160,0	Действующее вещество
Лактозы моногидрат	61,9	92,9	123,8	Разбавитель
Микрокристаллическая целлюлоза	40,1	60,1	80,2	Разбавитель
Гипромеллоза	10,0	15,0	20,0	Связующее
Кроскармеллозы натрий	9,0	10,5	12,0	Разрыхлитель
Лактоза безводная	195,0	97,5	-	Разбавитель
Магния стеарат	4,0	4,0	4,0	Смазывающее вещество
Очищенная вода ¹	q.s.	q.s.	q.s.	Гранулирующая жидкость
Масса ядра	400,0	400,0	400,0	-
Изолирующая прослойка				
Opadry OY-S-28876	8,0	8,0	8,0	Изолирующая прослойка
Очищенная вода ¹	q.s.	q.s.	q.s.	Жидкость прослойки
Кишечнорастворимое покрытие:				
30% дисперсия сополимера метакриловой кислоты ²	20,5	20,5	20,5	Кишечнорастворимый полимер
Триэтилцитрат	3,1	3,1	3,1	Пластификатор
Глицерилмоностеарат	0,6	0,6	0,6	Противоприлипающее вещество
Полисорбат 80	0,25	0,25	0,25	Солубилизатор
Очищенная вода ¹	q.s.	q.s.	q.s.	Жидкость покрытия
Всего	432,5	432,5	432,5	-
¹ В процессе обработки вода удаляется				
² Eudragit® L30 D-55. Перечисленное количество представляет собой 30% содержание твердых веществ в Eudragit® L30 D-55. Подсчитано, что это дает примерно 6,5 мг/см ² сухого полимера на площадь поверхности таблетки.				

Таблица 2		
Компонент	Количество (мг/таблетка)	Функция
Ядро таблетки:		
Активный ингредиент	80,0	Действующее вещество
Гипромеллоза	8,0	Стабилизатор

5	Маннит	40,0	Диспергирующее вещество
	Полоксамер 188	16,0	Стабилизатор
	Микрокристаллическая целлюлоза	91,0	Разбавитель
	Кроскармеллозы натрий	12,5	Разрыхлитель
	Магния стеарат	2,5	Смазывающее вещество
	Очищенная вода ¹	q.s.	Гранулирующая жидкость
	Азот ²	q.s.	Технологическая добавка
Масса ядра		250,0	-
10	Изолирующая прослойка		
	Opadry OY-S-28876	5,0	Изолирующая прослойка
	Очищенная вода ¹	q.s.	Жидкость прослойки
15	Кишечнорастворимое покрытие:		
	30% дисперсия сополимера метакриловой кислоты ³	16,7	Кишечнорастворимый полимер
	Триэтилцитрат	2,5	Пластификатор
	Глицерилмоностеарат	0,5	Противоприлипающее вещество
	Полисорбат 80	0,2	Солубизатор
	Очищенная вода ¹	q.s.	Жидкость покрытия
Всего		274,9	-
¹ В процессе обработки вода удаляется			
² В ходе распылительной сушки в качестве вспомогательного агента используется азот.			
³ Eudragit® L30 D-55. Перечисленное количество представляет собой 30% содержание твердых веществ в Eudragit® L30 D-55.			
Подсчитано, что это дает примерно 6,5 мг/см ² сухого полимера на площадь поверхности таблетки.			

	Таблица 3		
25	Компонент	Количество (мг/таблетка)	Функция
	Ядро таблетки:		
	Активный ингредиент	60,00	Активный ингредиент
	Безводная лактоза	124,80	Разбавитель
	Микрокристаллическая целлюлоза	104,00	Разбавитель
	Кроскармеллозы натрий	9,00	Разрыхлитель
30	Магния стеарат	2,20	Смазывающее вещество
	Очищенная вода ¹	q. s.	Гранулирующая жидкость
	Масса ядра	300,0	-
	Кишечнорастворимое покрытие:		
	30% дисперсия сополимера метакриловой кислоты ²	26,8	Кишечнорастворимый полимер
35	Триэтилцитрат	3,8	Пластификатор
	Глицерилмоностеарат	0,8	Противоприлипающее вещество
	Полисорбат 80	0,3	Солубизатор
	Очищенная вода ¹	q.s.	Жидкость покрытия
	Масса таблетки с покрытием	331,7	-
40	¹ В процессе обработки вода удаляется		
	² Eudragit® L30 D-55. Перечисленное количество представляет собой 30% содержание твердых веществ в Eudragit® L30 D-55.		
	Подсчитано, что это дает примерно 10 мг/см ² сухого полимера на площадь поверхности таблетки.		

45	Таблица 4						
	Компонент	Количество компонента, присутствующее в 5 различных дозировках					Функция
50	Ядро таблетки:						
	Активный ингредиент	21,3 ¹	42,5 ¹	63,8 ¹	85,1 ¹	106,4 ¹	Действующее вещество
	Лактозы моногидрат	36,1	72,2	108,3	144,5	106,6	Разбавитель
	Безводная лактоза	159,4	86,3	13,2	-	-	Разбавитель
	Гидроксипропилметилцеллюлоза	-	-	-	-	15,0	Связующее
	Микрокристаллическая целлюлоза	74,6	89,3	103,9	58,6	60,0	Разбавитель
	Кроскармелозы натрий	5,6	6,7	7,8	8,9	9,0	Разрыхлитель
	Магния стеарат	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	Смазывающее вещество

	Очищенная вода ²	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	Гранулирующая жидкость
	Масса ядра	300,0	300,0	300,0	300,0	300,00	
	Изолирующая прослойка:						
	Opadry White OY-S-28876	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	Изолирующая прослойка
5	Очищенная вода ²	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	Жидкость покрытия
	Кишечнорастворимое покрытие:						
	30% дисперсия сополимера метакриловой кислоты ³	26,8	26,8	26,8	26,8	26,8	Кишечнорастворимый полимер
	Триэтилцитрат	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	Пластификатор
10	Глицерилмоностеарат	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	Противоприлипающее вещество
	Полисорбат 80	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	Солубизатор
	Очищенная вода ¹	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	Жидкость покрытия
	Масса таблетки с покрытием	337,7	337,7	337,7	337,7	337,7	
15	Примечания: ¹ Эквивалентны 20, 40, 60, 80 и 100 мг действующего вещества, соответственно. ² В процессе обработки вода удаляется ³ Eudragit® L30 D-55. Перечисленное количество представляет собой 30% содержание твердых веществ в Eudragit® L30 D-55. Подсчитано, что это дает примерно 10 мг/см ² сухого полимера на площадь поверхности таблетки.						

Пример 5

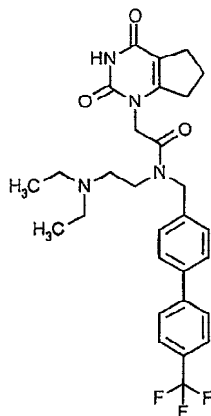
Измерение замещенного урацила в искусственной желудочной жидкости и искусственной кишечной жидкости.

Соединения формулы (I) гидролизуются, особенно при условиях, в которых pH соответствует типично преобладающему в желудке человека, образуя тиол и урацил в стехиометрическом соотношении 1:1. Тиол имеет запах, характерный для соединений его класса, интенсивность запаха возрастает с повышением концентрации тиола. Таким образом, концентрация урацила является суррогатным маркером интенсивности запаха.

Чтобы моделировать *in vitro* влияние кишечнорастворимого покрытия на склонность

1-(N-(2-(диэтиламино)этил)-N-(4-(4-трифторметилфенил)бензил)аминокарбонилметил)-2-(4-фторбензил)тио-5,6-триметиленпиримидин-4-она в виде свободного основания (названного в данном примере "активным ингредиентом") вызывать *in vivo* ненормальные запахи, было выполнено исследование, состоящее из двух направлений. В обоих направлениях 60 мг действующего вещества погружали в 250 мл искусственной желудочной жидкости, удерживаемой при 37°C, и размешивали при 50 об/мин в аппарате для растворения USP2. В одном направлении исследования действующее вещество присутствовало в виде таблетки, покрытой кишечнорастворимой оболочкой. В другом направлении исследования действующее вещество присутствовало в виде лекарственного вещества, не заключенного в лекарственную форму, что химически эквивалентно таблетке без кишечнорастворимой оболочки.

Урацил, произведенный действующим веществом, представляет собой N-[2-(диэтиламино)этил]-2-(2,4-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-циклопента[d]пиримидин-1-ил)-N-{[4'-(трифторметил)-4-бифенилил]метил}ацетамид, как показано в формуле (II):



(II)

В обоих направлениях исследования уровень формулы (II) в растворе длительно мониторировался путем изъятия небольшой пробы жидкости и сравнения ее LC-MS реакции с реакцией внешнего стандарта, подобранного по матрице (т.е. синтетической формулы (II)).

Таблица 5

Время (Минуты)	Уровень формулы (II) в искусственной желудочной жидкости (нг/мл)	
	Таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой	Лекарственное средство, не заключенное в лекарственную форму
0	<QL ¹	6,27×10 ³
5	<QL ¹	6,57×10 ³
10	<QL ¹	7,18×10 ³
15	<QL ¹	7,97×10 ³
30	<QL ¹	9,27×10 ³
45	<QL ¹	11,45×10 ³
60	1,77	13,11×10 ³
120	3,01	18,94×10 ³
240	7,09	25,25×10 ³
480	12,6	62,91×10 ³
1440	14,2	135,6×10 ³

¹QL=концентрация, ниже которой количество формулы (II) нельзя определить точно (экспериментально оценена как 1,71 нг/мл).

Результаты, сведенные в таблицу выше, ясно показывают, что кишечнорастворимая оболочка на 4 порядка уменьшает уровень формулы (II) (и, по стехиометрии, тиола), образованных действующим веществом в условиях, типичных для желудка человека. В расширительном смысле эти данные поддерживают гипотезу, согласно которой кишечнорастворимое покрытие таблетки действующего вещества уменьшит или устранил необычный запах, который иначе производился бы действующим веществом *in vivo*.

По своей природе кишечнорастворимая оболочка будет разрушена в условиях, pH которых соответствуют преобладающему в кишечнике человека.

Чтобы смоделировать *in vitro* склонность таблеток действующего вещества давать начало необычным запахам в человеческой кишке, эквивалент 80 мг действующего вещества погружали в 250 мл искусственной кишечной жидкости (соответствующей состоянию натощак у людей), удерживаемой при 37°C, и размешивали при 50 об/мин в аппарате для растворения USP2. Это химически эквивалентно таблетке, кишечнорастворимая оболочка которой была разрушена и чье ядро затем распалось.

Уровень формулы (II) в растворе длительно мониторировался путем изъятия небольшой пробы жидкости и сравнения ее LC-MS реакции с реакцией внешнего стандарта, подобранного по матрице (т.е. синтетической формулы (II)).

Таблица 6	
Время (минуты)	Уровни формулы (II) в искусственной кишечной жидкости (нг/мл)
	Лекарственное средство, не заключенное в лекарственную форму
0	<QL
5	<QL
10	<QL
15	<QL
30	<QL
45	<QL
60	<QL
120	<QL
240	<QL
480	2,99
1440	8,58

QL=концентрация, ниже которой количество формулы (II) нельзя определить точно (экспериментально она оценена как 1,71 нг/мл)

Результаты, сведенные в таблицу выше, ясно показывают, что в отличие от его поведения в искусственной желудочной жидкости действующее вещество имело низкую склонность образовывать формулу (II) в искусственной кишечной жидкости и поэтому, как подтверждается искусственной желудочной жидкостью, вероятно будет иметь низкую склонность производить необычный запах в кишке человека.

Пример 6

Результаты исследования, сравнившего побочные явления, наблюдавшиеся у таблеток, покрытых и не покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Было проведено двойное слепое, 4-сессионное, перекрестное, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование относительной биодоступности с повторными дозами, в котором использовалось 60 мг 1-(N-(2-(диэтиламино)этил)-N-(4-(4-трифторметилфенил)бензил)аминокарбонилметил)-2-(4-фторбензил)тио-5,6-триметиленпиримидин-4-она. В испытании рассматривались побочные явления, вызванные запахом, наблюдаемые у стандартной композицией свободного основания по сравнению со свободным основанием, покрытым кишечнорастворимой оболочкой, и гидрохлоридом, покрытым кишечнорастворимой оболочкой. Число людей, подвергнутых воздействию композиции гидрохлорида с кишечнорастворимым покрытием, была сравнимо с числом людей, подвергнутых воздействию свободного основания.

Таблица 7				
	Свободное основание без кишечного покрытия	Свободное основание с кишечнорастворимым покрытием	Гидрохлорид с кишечнорастворимым покрытием	Плацебо
Извращение вкуса	5	--	--	1
Необычный запах кожи	3 [^]	--	2	--
Патология мочи	2	1	--	1
Желудочно-кишечное расстройство неуточненное (зловонные испражнения)	1	1	-	-
Число людей с побочными явлениями, вызванными запахом	7	2	2	2
Число побочных явлений, вызванных запахом	11	2	2	2

^ Все из данных людей сообщали о двух различных типах необычного запаха кожи за одну сессию, но учитывался только один
 -- ни об одном явлении не сообщалось

Ясно видно, что уровень побочных явлений, вызванных формой свободного основания соединения, был намного ниже, если соединение имело кишечнорастворимое покрытие.

Сравнительный пример 7

Результаты исследования, сравнивающего побочные явления, наблюдаемые у таблеток гидрохлорида с кишечнорастворимым покрытием и плацебо.

Двойное слепое, 3-сессионное, перекрестное, плацебоконтролируемое, исследование с повторными дозами у здоровых людей оценивало фармакокинетику, а также частоту побочных явлений, вызванных запахом, сообщенных в диапазоне доз композиции гидрохлорида

1-(N-(2-(диэтиламино)этил)-N-(4-(4-трифторметилфенил)бензил)аминокарбонилметил)-2-(4-фторбензил)тио-5,6-триметиленпиримидин-4-она, покрытой кишечнорастворимой оболочкой. В этом исследовании было замечено, что частота побочных явлений, вызванных запахом, более высока у действующего вещества (гидрохлорида) по сравнению с плацебо, как суммировано в таблице ниже:

Таблица 8					
Тип побочного явления, вызванного запахом	Плацебо	20 мг (гидрохлорида с кишечнорастворимым покрытием)	40 мг (гидрохлорида с кишечнорастворимым покрытием)	60 мг (гидрохлорида с кишечнорастворимым покрытием)	80 мг (гидрохлорида с кишечнорастворимым покрытием)
Извращение вкуса	--	1	--	3	1
Кожа	--	2	1	1	1
Моча	1	1	2	4	5
Испражнения	--	2	1	1	2
Метеоризм	-	-	-	1	-
Отрыжка	1	--	1	--	2
Число побочных явлений, вызванных запахом	2	6	5	10	11
Число людей с побочными явлениями, вызванными запахом	2	3	3	6	5
Число людей, подвергнутых воздействию	27	12	12	12	13
-- ни об одном явлении не сообщалось					

Пример 8

Повышение биодоступности композиции

Влажная грануляция является стандартным процессом в фармацевтическом производстве.

1-(N-(2-(диэтиламино)этил)-N-(4-(4-трифторметилфенил)бензил)аминокарбонилметил)-2-(4-фторбензил)тио-5,6-триметиленпиримидин-4-он (названный в данном примере "активным") является амином, и поэтому у людей менее растворим при типичном кишечном pH (pH 6,8), чем при типичном pH желудка (1-4). Поэтому, вероятно, его доступность будет уменьшена при нанесении на таблетку кишечнорастворимой оболочки, которая задерживает растворение ядра, пока таблетка не достигнет кишечника. Были разработаны альтернативные композиции, в которых размер частиц действующего вещества был уменьшен размолотом. Результатом данного уменьшения стало увеличение площади поверхности действующего вещества, которое должно привести к росту скорости растворения (после разрушения кишечнорастворимой

оболочки). В промежуток времени, в течение которого действующее вещество находится в кишечнике, следовало бы ожидать, что данный рост скорости растворения приведет к более высокой доступности.

Были исследованы два метода уменьшения размера, а именно воздушно-струйный размол (так называемая "микронизация") и размол суспензии действующего вещества циркониево-иттриевыми шарами (так называемый "мокрый размол в шаровой мельнице").

Было выполнено состоящее из трех направлений исследование *in vitro* таблеток действующего вещества с кишечнорастворимым покрытием, чтобы проверить гипотезу, что уменьшение размера частиц увеличивает скорость растворения. В каждом направлении исследования таблетку с кишечнорастворимым покрытием, содержащую действующее вещество, эквивалентное 80 мг, помещали в 500 мл искусственной кишечной жидкости (SIF, соответствующей состоянию натощак у людей, pH 6,8), удерживаемой при 37°C, и размешивали при 100 об/мин в аппарате для растворения USP2. Три направления исследования отличались только природой ядра: в первом направлении исследования ядро было изготовлено процессом влажной грануляции без уменьшения размера частиц; во втором направлении исследования ядро было изготовлено процессом влажной грануляции из микронизированного действующего вещества; в третьем направлении исследования ядро было изготовлено процессом, включающим сушку распылением суспензии действующего вещества, подвергнутой мокрому размолу в шаровой мельнице.

Концентрация действующего вещества в растворе контролируется путем измерения ее спектральной поглотительной способности при длине волны, соответствующей ее спектральному максимуму, и использования закона Бера, чтобы вычислить высвобожденную фракцию.

Полученные данные (показанные в таблице 9 и на чертеже подтверждают вышеупомянутую гипотезу.

Таблица 9			
Растворенная фракция (% номинального содержания)			
Время (минуты)	Без уменьшения размеров частиц	Микронизиро-ванные	Подвергнутые мокрому размолу в шаровой мельнице
0	0	0	0
5	0	0	0
10	0	0	0
15	0	0	0
20	1	3	1
25	3	11	3
30	6	20	8
35	9	26	14
40	11	30	21
45	13	33	30
50	14	36	38
55	15	39	47
60	16	41	57
65	17	43	66
70	18	44	71
75	19	46	74
80	20	48	76
85	21	49	77
90	22	50	79
95	22	51	79

100	23	52	80
105	24	52	80
110	24	53	81
115	25	54	81
120	25	55	82

5

Формула изобретения

1. Антиатеросклеротическая фармацевтическая композиция, включающая
 10 кишечнорастворимое покрытие и ядро, которое содержит активный ингредиент, представляющий собой

1-(N-(2-(диэтиламино)этил)-N-(4-

(4-трифторметилфенил)бензил)амино-карбонилметил)-2-

15 (4-фторбензил)тио-5,6-триметиленпиримидин-4-он, и одну или несколько добавок, выбранных из группы, состоящей из разрыхлителя, разбавителя и связующего вещества.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где упомянутый разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

20 3. Фармацевтическая композиция по п.1, где упомянутый разбавитель представляет собой лактозу.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, где упомянутое связующее вещество представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу.

25 5. Фармацевтическая композиция по п.1, где упомянутое ядро содержит микрокристаллическую целлюлозу.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, где упомянутое кишечнорастворимое покрытие содержит кишечнорастворимый полимер, который представляет собой eudragit®.

30 7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где упомянутое кишечнорастворимое покрытие дополнительно содержит противоприлипающее вещество.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где упомянутое
 35 кишечнорастворимое покрытие дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где упомянутый активный ингредиент микронизирован.

40 10. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-9 в лечении атеросклероза.

45

50