(19) **RU** (11) **2 118 540** (13) **C1**

(51) МПК[6] **A 61 K 47/06, 31/445**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 95102924/14, 24.02.1995

(30) Приоритет: 02.03.1994 US 08/204,915

(46) Дата публикации: 10.09.1998

(56) Ссылки: US 4418068 A, 29.11.83.

(71) Заявитель:
Эли Лилли энд Компани (US)

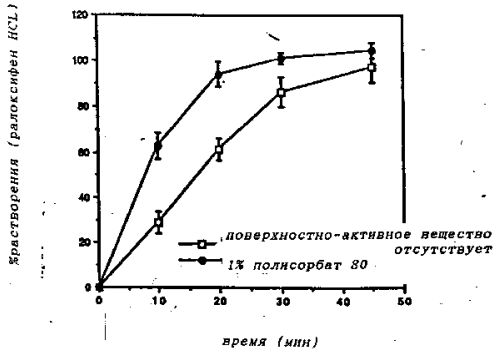
(72) Изобретатель: **Лоуелл Ли Гибсон (US), Керри Джон Хатауер (US), Джулиан Ларри Стауэрс (US), Стефани Энн Свитана (US), Арвинд Лавджи Таккар (IN)**

(73) Патентообладатель:
Эли Лилли энд Компани (US)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА ОСНОВЕ РАЛОКСИФЕНА ИЛИ ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

(57) Реферат:

Фармацевтический антиэстрогенный и антиандрогенный препарат содержит эффективное количество ралоксифена гидрохлорида, поливинилпирролидон, поверхностно-активное вещество и водорастворимый разбавитель. Поверхностно-активным веществом является сорбитановый эфир жирной кислоты. Водорастворимым разбавителем является полиол или сахар. Новый препарат обладает повышенной растворимостью в водной среде и более высокой биологической доступностью. 8 з.п. ф-лы, 3 ил., 4 табл.



Фиг.1

RU 2118540 C1

RU 2118540 C1

(19) **RU** (11) **2 118 540** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **A 61 K 47/06, 31/445**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 95102924/14, 24.02.1995

(30) Priority: 02.03.1994 US 08/204,915

(46) Date of publication: 10.09.1998

(71) Applicant:
Ehli Lilli ehnd Kompani (US)

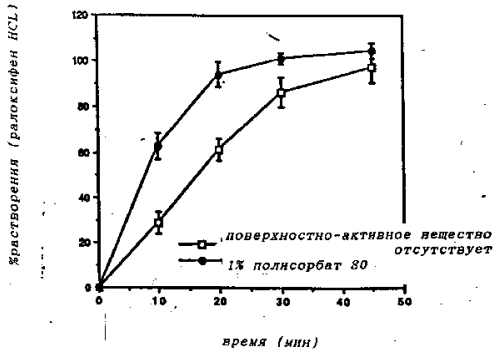
(72) Inventor: Louell Li Gibson (US), Kerri Dzhon Khatauer (US), Dzhulian Larri Stauehrs (US), Stefani Ehnn Svitana (US), Arvind Lavdzhi Takkar (IN)

(73) Proprietor:
Ehli Lilli ehnd Kompani (US)

(54) PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR ORAL USE BASED ON RALOXYPHENE OR ITS DERIVATIVES

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy. SUBSTANCE: pharmaceutical antiestrogenic and antiandrogenic preparation has an effective amount of raloxyphene hydrochloride, polyvinylpyrrolidone, a surface-active substance and water-soluble diluting agent. Fatty acid sorbitane ester is used as a surface-active substance and polyol or sugar is used as a water-soluble diluting agent. EFFECT: new preparation shows increased solubility in an aqueous medium and enhanced biological availability. enhanced effectiveness of preparation. 9 cl, 3 dwg, 18 ex

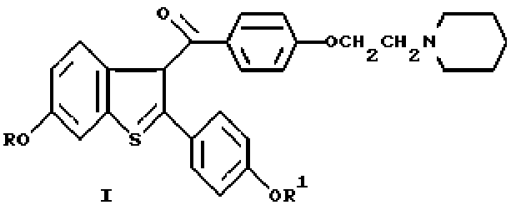


Фиг.1

RU 2118540 C1

RU 2118540 C1

Некоторые бензотиофены общей формулы



I

где

R и R^1 представляют собой независимо друг от друга водород, COR^2 или R^3, R^2 представляет собой водород, C_1 - C_{14}-алкил, C_1 - C_3-хлоралкил, C_1 - C_3-фторалкил, C_5 - C_7-циклоалкил, C_1 - C_4-алкоксигруппу, фенил или моно- или дизамещенный C_1 - C_4-алкилом фенил, C_1 - C_4-алкокси-, гидрокси-, нитро-, хлор-, фтор- или три(хлор или фтор)метил, R^3 представляет собой C_1 - C_4-алкил, C_5 - C_7-циклоалкил или бензил; или их фармацевтически приемлемые соли;

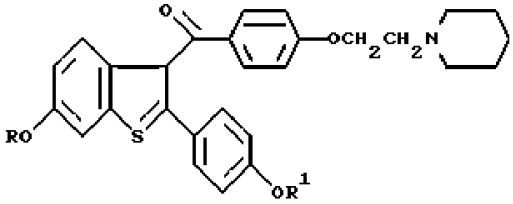
являются нестероидными антиэстрогенными и антиандрогенными средствами. Эти соединения применяются при лечении опухолей молочной и предстательной железы, фиброзно-цистозного заболевания молочной и предстательной железы. Соединения общей формулы I описаны в патенте США 4418068 (выдан в ноябре 1983 г.). В этом патенте описано получение данных соединений, а также их применение для антиэстрогенной и антиандрогенной терапии. Также описано получение фармацевтических композиций для антиэстрогенной и антиандрогенной терапии.

Ралоксифен, представляющий собой 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси)бензоил] бензо[b] тиофен, является особенно полезным соединением из этой серии бензотиофенов. Ралоксифен конкурентно ингибирует активность эстрогена в ряде моделей in vitro и in vivo (Black, Jones, Falcone Life Sci. , 32, 1031-1036 (1983); Knecht, Tsai-Morris, and Catt, Endocrinology, 116, 1771-1777 (1985); and Simard and Labrie, Mol. Cell. Endocrinology, 39, 141-144 (1985)). Рассматриваемое соединение также проявляет некоторую экстрогенноподобную активность в добавление к его антагонистическому действию на эстроген (Ortmann, Emons, Knuppen and Catt, Endocrinology, 123, 962-968 (1986)). В недавно опубликованном сообщении указывается, что ралоксифен может быть использовано при лечении остеопороза у женщин в постклимактерический период (Turner, Sato, and Bryant, Journal of Clinical Investigation (в печати)).

Соединения формулы I могут вводиться в виде фармацевтически приемлемых солей. Особенно полезной фармацевтически приемлемой солью ралоксифена является его хлоргидрат. В виде такой соли ралоксифен легко получают при добавлении хлористого водорода к раствору ралоксифена в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран или метанол. Однако растворимость хлоргидрата ралоксифена в воде оказалась намного ниже ожидаемой для хлоргидрата органической соли, содержащей две фенольные гидроксильные группы. Такая низкая растворимость до некоторой степени ограничивала биологическую пригодность предпочтительной солевой формы. Другим значительным барьером для оптимальной и постоянной абсорбции гидрохлорида ралоксифена является его гидрофобность.

Для преодоления ограниченной биологической применимости настоящее изобретение предлагает применяемые орально фармацевтические препараты, содержащие ралоксифен, его сложные или простые эфиры или их фармацевтически приемлемые соли в комбинации с гидрофильными наполнителями, причем такие препараты имеют повышенную растворимость в водной среде. Более конкретно, настоящее изобретение обеспечивает получение орально применяемых фармацевтических препаратов, содержащих ралоксифен, его сложные или простые эфиры или его фармацевтически приемлемые соли в комбинации с поверхностно-активным веществом, водно-растворимым разбавителем и необязательно гидрофильным связывающим веществом. Также настоящее изобретение позволяет получить фармацевтические рецептуры, содержащие смазывающее вещество и диспергирующую добавку.

Настоящее изобретение обеспечивает получение орально применяемых фармацевтических препаратов, содержащих ралоксифен, его простой или сложный эфир или их фармацевтически приемлемые соли в сочетании с поверхностно-активным веществом, водно-растворимым разбавителем и необязательно гидрофильным связывающим веществом. Ралоксифен, его сложные и простые эфиры представлены следующей формулы:



где

R и R^1 представляют независимо друг от друга водород, COR^2 или R^3, R^2 представляет водород, C_1 - C_{14}-алкил, C_1 - C_3-хлоралкил, C_1 - C_3-фторалкил, C_5 - C_7-циклоалкил, C_1 - C_4-алкоксигруппу, фенил или моно- или дизамещенный C_1 - C_4-алкилом фенил, C_1 - C_4-алкокси-, гидрокси-, нитро-, хлор-, фтор- или три(хлор или фтор)метил, R^3 представляет собой C_1 - C_4-алкил, C_5 - C_7-циклоалкил, бензил.

Ралоксифен представляет собой соединение, где заместители R и R^1 представляют собой атом водорода.

Получение указанных соединений описано в патенте США 4418068, который включен в настоящее изобретение в качестве ссылки. Химик-фармацевт без труда поймет, что данные вещества могут эффективно использоваться в виде сложного или простого эфира, образованного с одной или двух или с обеими фенольными гидроксильными

RU 2118540 C1

RU 2118540 C1

группами. Получение настоящих сложных и простых эфиров также описано в патенте США 4418068.

Общие химические термины, использовавшиеся вышеуказанной формуле, имеют их обычное значение. Под термином "C_1-C_{14}-алкил" подразумевается линейная или разветвленная цепочка атомов углерода, содержащая от одного до 14 атомов углерода. Типичными C_1-C_{14}-алкильными группами являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, н-гексил, 2-метилпентил, н-октил, децил, 2-метилдецил, 2,2-диметилдецил, ундецил, додецил и им подобные. Термин "C_1-C_{14}-алкил" включает в себя термин "C_1-C_4-алкил". Типичными C_1-C_4- алкильными группами являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Под термином "C_1-C_3-хлоралкил" и "C_1-C_3-фторалкил" подразумевается метил, этил, пропил и изопропил, в которых любое число атомов водорода замещено на атом хлора или фтора, причем может быть замещено от одного атома и до полного замещения. Типичными C_1-C_3-хлоралкильными группами являются хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, 2,2-хлорэтил, 2,2-дихлорэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,2-дихлорэтил, 1,1,2,2-тетрахлорэтил, 1,2,2,2-тетрахлорэтил, пентахлорэтил, 3-хлорпропил, 2-хлорпропил, 3,3-дихлорпропил, 2,3-дихлорпропил, 2,2-дихлорпропил, 3,3,3-трихлорпропил, 2,2,3,3,3-пентахлорпропил. Типичными C_1-C_3-фторалкильными группами являются фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 1,1,2,2-тетрафторэтил, 1,2,2,2-тетрафторэтил, пентафторэтил, 3-фторпропил, 2-фторпропил, 3,3-дифторпропил, 2,3-дифторпропил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил и 2,2,3,3,3-пентафторпропил.

Под термином "C_5-C_7-циклоалкил" подразумеваются циклические углеводородные группы, содержащие от пяти до семи атомов углерода. C_5-C_7-циклоалкильные группы представляют собой циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Под термином "C_1-C_4-алкокси" подразумеваются такие группы, как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси-, н-бутокси-, трет-бутокси-группы и им подобные.

Под термином "фармацевтически приемлемые соли" подразумеваются солевые формы ралоксифена, его простых и сложных эфиров, физиологически подходящие для фармацевтических целей. Фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы при кислотном присоединении первичного, вторичного, третичного или четвертичного аммония, щелочного или щелочно-земельного металла к ралоксифену, его простому или сложному эфиру. В общем случае кислотно-аддитивные соли получают взаимодействием кислоты с соединением формулы I, в котором заместители R, R^1, R^2 и R^3 принимают значения, определенные выше. Соли щелочных и щелочно-земельных металлов в общем случае получают взаимодействием гидроокиси требуемого металла с соединением формулы I, в котором хотя бы один из заместителей R и R^1 представляет собой атом водорода.

Кислоты, используемые обычно для получения таких кислотно-аддитивных солей, представляют собой неорганические кислоты, такие как соляная, бромоводородная, йодоводородная, серная и фосфорная, а также органические кислоты, такие как толуолсульфокислота, метансульфокислота, щавелевая, пара-бромфенилсульфокислота, угольная, янтарная, лимонная, бензойная и уксусная кислоты и родственные неорганические и органические кислоты. Такие фармацевтически приемлемые соли включают в себя сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, соли аммония, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, соли декановой, гептановой, капроновой и каприновой кислот, акрилат, формиат, изобутилат, оксалат, малонат, сукцинат, субарат, соль себациновой, фумаровой, гиппуровой, малеиновой кислот, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксибензоат, метоксибензоат, фталат, сульфонат, ксилолсульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, гидроксибутират, гликолат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, соль миндальной кислоты, аммониевая, магниевая, тетраметиламмониевая, калиевая, триметиламмониевая, натриевая, метиламмониевая, кальциевая и им подобные соли.

Под термином "гидрофильное связывающее вещество" подразумеваются связывающие вещества, обычно используемые в фармацевтически приемлемых препаратах, такие как поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, сахароза, декстроза, кукурузная патока, полисахариды (включая камедь трагакант, кизельгур и альгинаты), желатин и производные целлюлозы (включая гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу).

Под термином "поверхностно-активное вещество", используемом здесь, подразумеваются ионные и неионные поверхностно-активные или смачивающие агенты, обычно используемые в фармацевтических препаратах, такие как этоксилированное касторовое масло, полигликозилированные глицериды, ацетилированные моноглицериды, сложные эфиры сорбита и жирных кислот, полоксамеры, полиоксиэтилированные сложные эфиры сорбита и жирных кислот, производные полиоксиэтилена, их моноглицериды или этоксилированные производные, их диглицериды или полиоксиэтиленовые производные, докусат (docusate) натрия, лаурилсульфат натрия, холевая кислота или ее производные, лецитины и фосфолипиды.

RU 2118540 C1

RU 2118540 C1

Под термином "водорастворимый разбавитель" подразумеваются соединения, обычно используемые в фармацевтических рецептурах, такие как сахара (включая лактозу, сахарозу и декстрозу), полисахариды (включая мальтодекстрин и декстраты), полиолы (включая маннит, ксилит и сорбит) и циклодекстрины.

Под термином "дезинтегрирующая добавка" подразумеваются такие соединения, как крахмалы, глины, целлюлозы, альгинаты, резины, поперечно-сшитые полимеры (такие как поперечно-сшитый поливинилпирролидон и поперечно-сшитая натрий-карбоксиметилцеллюлоза), крахмал-гликолат натрия, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза и осевые полисахариды. В качестве дезинтегрирующей добавки предпочтительны поперечно-сшитые полимеры, наиболее предпочтительны поперечно-сшитый поливинилпирролидон.

Под термином "смазывающее вещество" подразумеваются вещества, часто используемые в качестве смазки или обеспечивающие скольжение при изготовлении фармацевтических препаратов, такие как тальк, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновая кислота, коллоидный диоксид кремния, карбонат магния, силикат кальция, оксид магния, микрокристаллическая целлюлоза, крахмалы, минеральное масло, парафины, натриевая соль бегеновой кислоты, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия и гидрогенизированные растительные масла. В качестве смазывающего вещества предпочтительны стеарат магния и стеариновая кислота, наиболее предпочтителен стеарат магния.

Хотя все препараты настоящего изобретения обладают повышенной растворимостью в водной среде и, следовательно, можно ожидать более высокой биодоступности, некоторые препараты являются более предпочтительными. Предпочтительно поверхностно-активное вещество (ПАВ) представляет собой анионное или неионное ПАВ. Конкретными примерами ПАВ из этой предпочтительной группы являются лаурилсульфат натрия, докусат натрия, этоксилированное касторовое масло, полигликолизированные глицериды, ацетилированные моноглицериды, сорбитановые эфиры жирных кислот, полоксамеры, полиоксиэтилированные, сорбитановые эфиры жирных кислот, производные полиоксиэтилена, моноглицериды или их этоксилированные производные и диглицериды или их полиоксиэтилированные производные. Предпочтительно водорастворимый разбавитель представляет собой сахар или полиол. Если в рецептуре присутствует гидрофильное связывающее вещество, то предпочтительно оно представляет собой сахарозу, декстрозу, кукурузный сироп, желатин, производное целлюлозы или поливинилпирролидон.

Некоторые рецептуры настоящего изобретения являются более предпочтительными. Более предпочтительными ПАВ является неионное ПАВ, такое как этоксилированное касторовое масло, полигликозилированные глицериды, ацетилированные моноглицериды, сорбитановые эфиры жирных кислот, полоксамеры, полиоксиэтилированные сорбитановые эфиры жирных кислот, производные полиоксиэтилена, моноглицериды или их этоксилированные производные и диглицериды или их полиоксиэтилированные производные. Более предпочтительным водорастворимым разбавителем является сахар, такой как лактоза, сахароза или декстроза. Более предпочтительным гидрофильным связывающим веществом является производное целлюлозы или поливинилпирролидон.

Некоторые препараты настоящего изобретения являются наиболее предпочтительными. Наиболее предпочтительным ПАВ является полиоксиэтилированный сорбитановый эфир жирной кислоты, такой как полисорбат 80. Наиболее предпочтительным водорастворимым разбавителем является лактоза. Наиболее предпочтительным гидрофильным связывающим веществом, если оно присутствует в препарате, является поливинилпирролидон.

Применяемые орально композиции настоящего изобретения готовятся и используются в соответствии с методами, которые хорошо известны в фармацевтической химии (см. Remington's Pharmaceutical Science, 17th ed./Ed. A. Osel, 1985). Например, композиции настоящего изобретения могут быть использованы в виде твердых дозирующих форм, таких как таблетки и капсулы. Предпочтительно композиции приготавливаются в виде таблеток. Такие таблетки получают путем мокрого гранулирования или путем прямого прессования.

Таблетки настоящего изобретения получают с использованием обычных технологий таблетирования. Общий способ получения включает смешение ралоксифена, его сложного эфира, простого эфира или его соли, водорастворимого разбавителя и необязательно части диспергирующего агента. Затем полученную смесь гранулируют с раствором гидрофильного связывающего вещества и ПАВ в воде и/или органическом растворителе, таком как метанол, этанол, изопропанол, метиленхлорид и ацетон, и подвергают помолу, если это необходимо. Полученные гранулы сушат и уменьшают до приемлемого размера. Любые другие ингредиенты, такие как смазывающие вещества (например, стеарат магния) и дополнительный диспергирующий агент, добавляют к гранулам и перемешивают. Эту смесь затем прессуют с получением таблеток необходимой формы и размера с использованием обычных таблетирующих машин, таких как роторный таблетирующий пресс. Таблетки могут быть покрыты пленкой по технологии, известной в данной области.

Капсулы настоящего изобретения также получают по обычным методикам капсулирования. Общий способ получения включает смещение ралоксифена, его сложного эфира, простого эфира или его соли, водорастворимого разбавителя и необязательно части диспергирующего

RU 2118540 C1

RU 2118540 C1

агента. Затем полученную смесь гранулируют с раствором гидрофильного связывающего вещества и ПАВ в воде и/или органическом растворителе и, если это необходимо, подвергают помолу. Полученные гранулы сушат и уменьшают до приемлемого размера. Любые другие ингредиенты, такие как смазывающие вещества (например, коллоидный диоксид кремния) добавляют к гранулам и перемешивают. Полученной смесью заполняют твердые желатиновые капсулы необходимого размера с помощью обычных машин для заполнения капсул.

Следующие примеры являются только иллюстрирующими примерами и никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения. Таблетки могут быть получены с использованием ингредиентов и методик, описанных ниже.

Препарат 1.

Ингредиенты - Вес (мг/таблетка)

Хлоргидрат ралоксифена - 200,00

Поливинилпирролидон - 15,75

Полисорбат 80 - 5,25

Лактоза безводная - 264,62

Поперечно-сшитый поливинилпирролидон - 31,50

Стеариновая кислота - 5,25

Стеарат магния - 2,63

Смесь хлоргидрата ралоксифена, лактозы и части поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором поливинилпирролидона и полисорбата 80. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеариновой кислотой, стеаратом магния и оставшимся количеством поперечно-сшитого поливинилпирролидона. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 525 мг.

Препарат 2.

Ингредиенты - Вес (мг/таблетка)

Хлоргидрат ралоксифена - 200,00

Поливинилпирролидон - 25,75

Полисорбат 80 - 5,75

Лактоза безводная - 132,06

Декстроза - 132,06

Поперечно-сшитый поливинилпирролидон - 31,50

Стеариновая кислота - 5,25

Стеарат магния - 2,63

Смесь хлоргидрата ралоксифена, лактозы, декстрозы и части поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют со спиртовым раствором поливинилпирролидона и полисорбата 80. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеариновой кислотой, стеаратом магния и оставшимся количеством поперечно-сшитого поливинилпирролидона. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 525 мг.

Препарат 3.

Ингредиенты - Вес (мг/таблетка)

Хлоргидрат ралоксифена - 200,00

Гидроксипропилцеллюлоза - 16,00

Лаурилсульфат натрия - 10,00

Декстроза - 154,00

Поперечно-сшитая натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы - 16,00

Стеарат магния - 4,00

Смесь хлоргидрата ралоксифена, декстрозы и поперечно-сшитой натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы гранулируют с водным раствором гидроксипропилцеллюлозы и лаурилсульфата натрия. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеаратом магния. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 400 мг.

Препарат 4.

Ингредиенты - Вес (мг/таблетка)

Хлоргидрат ралоксифена - 30,00

Лактоза безводная - 144,00

Лактоза водная, высушенная распылением - 36,00

Поливинилпирролидон - 12,00

Полисорбат 80 - 2,40

Поперечно-сшитый поливинилпирролидон - 14,40

Стеарат магния - 1,20

Смесь хлоргидрата ралоксифена, безводной лактозы, водной лактозы, высушенной распылением, и порции поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором поливинилпирролидона и полисорбата 80. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеаратом магния и оставшимся количеством поперечно-сшитого поливинилпирролидона. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 240 мг.

Препарат 5.

Ингредиенты - Вес (мг/таблетка)

Хлоргидрат ралоксифена - 30,00

Лактоза безводная - 160,00

Гидроксипропилцеллюлоза - 11,00

Полоксамер - 7,00

Поперечно-сшитая натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы - 23,00

Стеариновая кислота - 7,00

Стеарат магния - 2,00

Смесь хлоргидрата ралоксифена, безводной лактозы и поперечно-сшитой натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы гранулируют с водным раствором полоксамера и гидроксипропилцеллюлозы. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеаратом магния и стеариновой кислотой. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 240 мг.

Препарат 6.

Ингредиенты - Вес (мг/таблетка)

Хлоргидрат ралоксифена - 30,00

Лактоза - 89,00

Декстроза - 89,00

Гидроксипропилметилцеллюлоза - 10,00

Лаурилсульфат натрия - 5,00

Поперечно-сшитый поливинилпирролидон - 12,00

Стеариновая кислота - 5,00

Смесь хлоргидрата ралоксифена, лактозы, декстрозы поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором гидроксипропилметилцеллюлозы и лаурилсульфата натрия. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеариновой кислотой. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 240 мг.

Препарат 7.

Ингредиенты - Вес (мг/таблетка)

Хлоргидрат ралоксифена - 60,00

Лактоза безводная - 156,00

Поливинилпирролидон - 7,20

Полисорбат 80 - 7,20

RU 2118540 C1

RU 2118540 C1

Поперечно-сшитый поливинилпирролидон - 7,20
Стеарат магния - 2,40
Смесь хлоргидрата ралоксифена, безводной лактозы и поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором поливинилпирролидона и полисорбата 80. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеаратом магния. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 240 мг.
Препарат 8.
Ингредиенты - Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена - 60,00
Лактоза безводная - 120,00
Лактоза водная, высушенная распылением - 30,00
Поливинилпирролидон - 12,00
Полисорбат 80 - 2,40
Поперечно-сшитый поливинилпирролидон - 14,40
Стеарат магния - 1,20
Смесь хлоргидрата, безводной лактозы, водной лактозы, высушенной распылением, и порции поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором поливинилпирролидона и полисорбата 80. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеаратом магния и оставшимся количеством поперечно-сшитого поливинилпирролидона. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 240 мг.
Препарат 9.
Ингредиенты - Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена - 60,00
Маннит - 77,00
Декстроза - 73,00
Гидроксипропилметилцеллюлоза - 7,00
Полисорбат 80 - 4,00
Натрий-крахмал гликолат - 14,00
Стеариновая кислота - 4,00
Стеарат магния - 1,00
Смесь хлоргидрата ралоксифена, маннита, декстрозы и натрий-крахмал гликолата гранулируют с водным раствором полисорбата 80 и гидроксипропилметилцеллюлозы. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеариновой кислотой, стеаратом магния. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 240 мг.
Препарат 10.
Ингредиенты - Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена - 150,00
Лактоза безводная - 41,00
Лактоза водная, высушенная распылением - 10,25
Поливинилпирролидон - 11,50
Полисорбат 80 - 2,30
Стеарат магния - 1,15
Смесь хлоргидрата ралоксифена, безводной лактозы, водной лактозы, высушенной распылением, и порции поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором поливинилпирролидона и полисорбата 80. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеаратом магния и оставшимся количеством поперечно-сшитого поливинилпирролидона. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 230 мг.
Препарат 11.
Ингредиенты - Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена - 150,00
Лактоза водная, высушенная распылением - 56,00
Поливинилпирролидон - 7,00
Полисорбат 80 - 1,20
Поперечно-сшитый поливинилпирролидон - 13,80
Стеарат магния - 2,00
Смесь хлоргидрата ралоксифена. водной лактозы, высушенной распылением, и порции поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором поливинилпирролидона и полисорбата 80. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают со стеаратом магния и оставшимся количеством поперечно-сшитого поливинилпирролидона. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 230 мг.
Препарат 12.
Ингредиенты - Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена - 150,00
Лактоза безводная - 52,40
Полисорбат 80 - 4,60
Поливинилпирролидон - 11,50
Полиэтиленгликоль 8000 - 11,50
Смесь хлоргидрата ралоксифена, безводной лактозы гранулируют с водным раствором поливинилпирролидона и полисорбата 80. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают с полиэтиленгликолем 8000. Смесь прессуют в отдельные таблетки, получая таблетки весом 230 мг.
Препарат 13.
Ингредиенты - Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена - 30,00
Лактоза водная, высушенная распылением - 178,30
Лаурилсульфат натрия - 4,60
Поперечно-сшитый поливинилпирролидон - 9,20
Гидроксипропилметилцеллюлоза - 6,90
Коллоидный диоксид кремния - 5,00
Капсулы могут быть приготовлены с использованием ингредиентов и методик, описанных ниже.
Смесь хлоргидрата ралоксифена, водной лактозы, высушенной распылением, и поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором гидроксипропилметилцеллюлозы и лаурилсульфата натрия. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают с коллоидным диоксидом кремния. Затем смесью наполняют капсулы размером 3 с твердой оболочкой из желатина, используя обычное оборудование для капсулирования. Получают капсулы, содержащие 230 мг конечной смеси.
Препарат 14.
Ингредиенты - Вес (мг/таблетка)
Хлоргидрат ралоксифена - 60,00
Лактоза водная, высушенная распылением - 148,30
Лаурилсульфат натрия - 4,60
Поперечно-сшитый поливинилпирролидон - 9,20
Гидроксипропилметилцеллюлоза - 6,90
Коллоидный диоксид кремния - 1,00
Смесь хлоргидрата ралоксифена, водной лактозы, высушенной распылением, и поперечно-сшитого поливинилпирролидона

RU 2118540 C1
RU 2118540 C1

гранулируют с водным раствором гидроксипропилметилцеллюлозы и лаурилсульфата натрия. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают с коллоидным диоксидом кремния. Затем смесью наполняют капсулы размером 3 с твердой оболочкой из желатина, используя обычное оборудование для капсулирования. Получают капсулы, содержащие 230 мг конечной смеси.

Препарат 15.

Ингредиенты - Вес (мг/таблетка)

Хлоргидрат ралоксифена - 150,00

Лактоза водная, высушенная распылением - 58,30

Лаурилсульфат натрия - 4,60

Поперечно-сшитый поливинилпирролидон - 9,20

Гидроксипропилметилцеллюлоза - 6,90

Коллоидный диоксид кремния - 1,00

Смесь хлоргидрата ралоксифена, водной лактозы, высушенной распылением, и поперечно-сшитого поливинилпирролидона гранулируют с водным раствором гидроксипропилметилцеллюлозы и лаурилсульфата натрия. Гранулы сушат, уменьшают до приемлемого размера и смешивают с коллоидным диоксидом кремния. Затем смесью наполняют капсулы размера 3 с твердой оболочкой из желатина, используя обычное оборудование для капсулирования. Получают капсулы, содержащие 230 мг конечной смеси.

Ниже приведены данные, подтверждающие повышенную растворимость и биологическую доступность заявленного препарата.

Пример 1. Эффект сорбитанового сложного эфира жирной кислоты в сочетании с водорастворимым разбавителем (табл. 1).

Пример 2. Эффект водорастворимого разбавителя в сочетании с сорбитановым сложным эфиром жирной кислоты (табл. 2).

На фиг. 3 показаны уровни ралоксифена in vivo в плазме человека. Поскольку значения данных трудно вывести из фиг. 3. далее приведена табл. 3 значений уровней в плазме для области ниже кривой (ОНК). Область значений ниже кривой признается специалистами в качестве меры биологической доступности.

Эти данные показывают, что значения ОНК возросли примерно в 1,4 - 1,5 раз (40 - 58%) в отношении композиций, которые содержат сорбитановый сложный эфир жирной кислоты, поливинилпирролидон и отличаются только разбавителями. Композиции, содержащие водорастворимый разбавитель (лактозу), дали намного более высокие показатели (увеличение биологической доступности на 40 - 50%) по сравнению с композициями, содержащими нерастворимый разбавитель (крахмал). 40 - 50% повышение биологической доступности является неожиданным. Значение такого роста показателей признается специалистами, поскольку разница свыше 20% считается терапевтически значимой. См., напр., DISSOLUTION, BIOAVAILABILITY, AND BIOEQUIVALENCE, глава 30 "Официальные протоколы биологической эквивалентности и терапевтической эквивалентности". Значительный рост биологической доступности должен привести также к снижению производственных затрат и затрат на лечение в пересчете на день, а также к снижению доз лекарственных препаратов, воздействию которых подвергается пациент.

Важное значение имеет тот факт, что неожиданное повышение растворимости и биологической доступности является уникальным свойством заявленной комбинации. Приведенные ниже данные показывают, что замена нерастворимого разбавителя (крахмала) водорастворимым разбавителем (лактозой) в присутствии лаурилсульфата натрия, дает совершенно другие результаты.

Пример 3. Эффект водорастворимого разбавителя в сочетании с лаурилсульфатом натрия.

Профиль растворения - % растворенного лекарства (% относит. стандартного отклонен.) Время - минуты (табл. 4)

В присутствии другого поверхностно-активного вещества (лаурилсульфата натрия) растворение in vivo композиции с крахмалом дает лучшие характеристики растворения по сравнению с композицией, содержащей лактозу. Эти данные противоречат данным по примеру 2 и подтверждают, что улучшение растворения и биологической доступности, достигаемое при применении заявленной композиции, содержащей сорбитановый сложный эфир в качестве поверхностно-активного вещества, поливинилпирролидин и растворимый разбавитель, является неожиданным и уникальным.

Формула изобретения:

1. Фармацевтический антиэстрогенный и антиандрогенный препарат для орального применения, содержащий эффективное количество 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси) бензоил]бензо[b] тиофена гидрохлорида, поливинилпирролидон и водорастворимый разбавитель, отличающийся тем, что он дополнительно содержит в качестве поверхностно-активного вещества сорбитановый эфир жирной кислоты или полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты, а водорастворимым разбавителем является полиол или сахар.

2. Препарат по п.1, отличающийся тем, что поверхностно-активным веществом является полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты.

3. Препарат по п.1 или 2, отличающийся тем, что поверхностно-активным веществом является полисорбат 80.

4. Препарат по любому из пп.1 - 3, отличающийся тем, что водорастворимым разбавителем является сахар.

5. Препарат по любому из пп.1 - 4, отличающийся тем, что водорастворимым разбавителем является лактоза.

6. Препарат по любому из пп.1 - 5, отличающийся тем, что дополнительно содержит смазывающее вещество и дезинтегрирующий агент.

7. Препарат по п.6, отличающийся тем, что смазывающим веществом является магния стеарат или стеариновая кислота и дезинтегрирующим агентом является поперечно-сшитый поливнилпирролидон.

8. Препарат по п. 7, отличающийся тем, что содержит 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-3-[4-(2-пиперидиноэтокси) бензоил] бензо[b]-тиофен

RU 2118540 C1

RU 2118540 C1

гидрохлорид, поливинилпирролидон и стеарат магния.

9. Препарат по любому из пп.1 - 8, отличающийся тем, что он дополнительно содержит пленочное покрытие.

RU 2118540 C1

RU 2118540 C1

Таблица 1

	Результат
Ралоксифен HCl, лактоза поливинилпирролидон	На фиг.1 показано значительно более быстрое растворение in vivo в присутствии сложного эфира жирной кислоты
по сравнению со следующим:	
Ралоксифен HCl, лактоза, поливинилпирролидон и полисорбат 80	

Таблица 2

	Результат
Ралоксифен HCl, лактоза, поливинилпирролидон и полисорбат 80	На фиг.2 показано, что при использовании водорастворимого разбавителя (лактозы) растворение in vivo происходит гораздо быстрее, чем при использовании нерастворимого разбавителя (крахмала)

RU 2118540 C1

RU 2118540 C1

по сравнению со след.:	
Ралоксифен HCl, крахмал поливинилпирролидон и полисорбат 80	Это отличие означает также прекрасную биологическую доступность in vivo у человека (фиг.3)

Таблица 3

	Капсула (СТО2378)	Таблетка (СТО2376)
ОНК O-t (нг.ч/мл)	4664	7020
ОНК O-_ (нг.ч/мл)	5434	7474

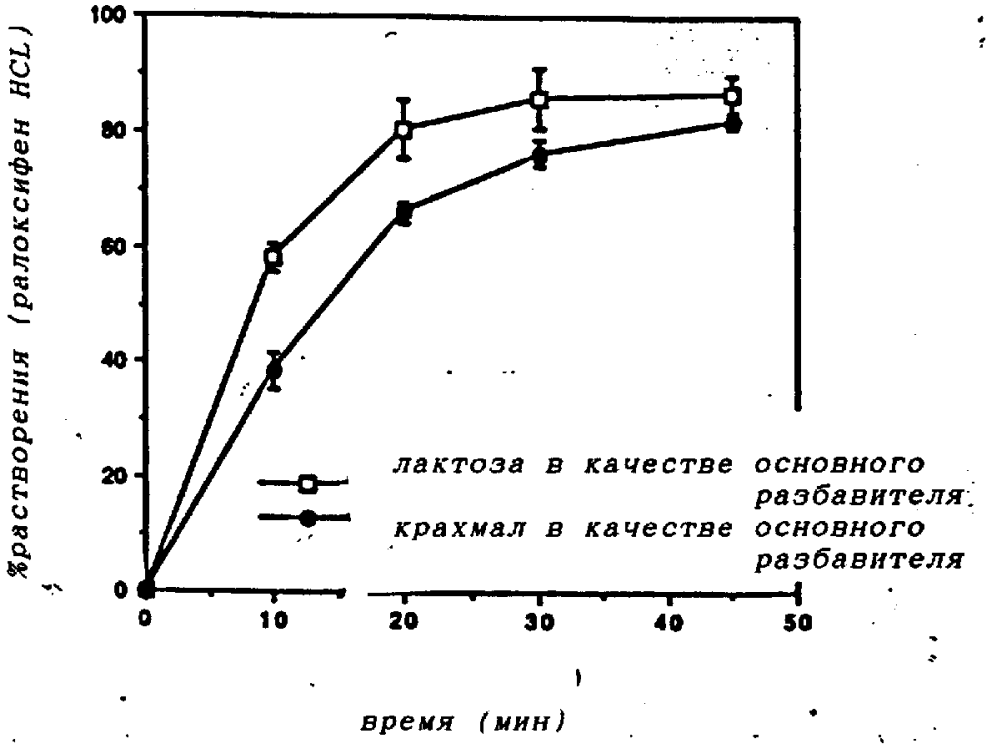
Таблица 4

Состав сухой смеси (200мг/капсула)	45 мин. Скорость лопастей: 50	75	100	60 мин. 50	75	100	90 мин. 50	75	100
Ралоксифен HCl, водная лактоза, лаурилсульфат натрия, коллоидный силикондиоксид, стеарат магния	6.4 (14.7)	15.2 (16.2)	19.4 (22.3)	10.1 (11.4)	21.3 (13.7)	28.6 (13.7)	17.8 (15.0)	32.7 (12.1)	41.4 (7.5)
Ралоксифен HCl, порошковый крахмал, лаурилсульфат натрия, коллоидный силикондиоксид, стеарат магния	45.4 (4.5)	49.4 (5.0)	55.9 (2.3)	51.5 (2.2)	55.4 (4.0)	62.1 (2.5)	61.2 (1.4)	64.2 (1.8)	70.7 (2.8)

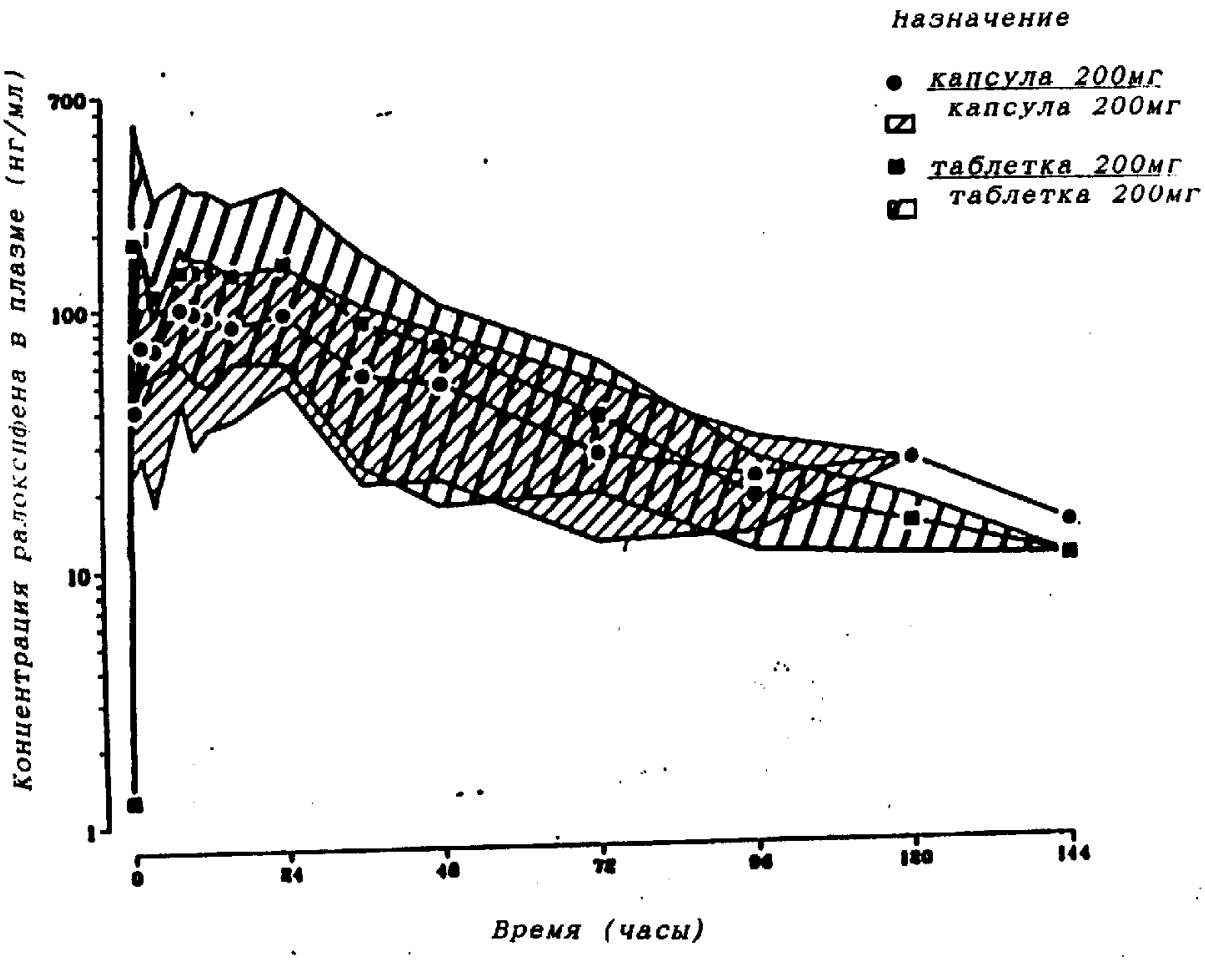
Примечание: растворение осуществляли в воде при использовании прибора USP Apparatus II со скоростью лопастей 50, 75, 100 оборотов/мин.

RU 2118540 C1

RU 2118540 C1



Фиг.2



Фиг.3

RU 2118540 C1

RU 2118540 C1