



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2009121838/15**, 09.11.2007(30) Конвенционный приоритет:  
**10.11.2006 US 60/858,157**(43) Дата публикации заявки: **20.12.2010** Бюл. № 35(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: **10.06.2009**(86) Заявка РСТ:  
**EP 2007/062180 (09.11.2007)**(87) Публикация РСТ:  
**WO 2008/055996 (15.05.2008)**

Адрес для переписки:  
**105064, Москва, а/я 88, "Патентные  
поверенные Квашнин, Сапельников и  
партнеры", пат.пов. В.П.Квашнину, рег. N 4**

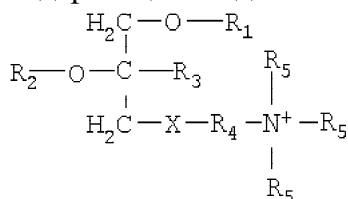
(71) Заявитель(и):

**Альфаптозе ГмбХ (DE)**

(72) Автор(ы):

**РИХТЕР Вольфганг (DE),  
ВЕБЕР Лутц (DE)**(54) **ПЕРОРАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОДЕРЖАЩАЯ СОЕДИНЕНИЯ  
ТРИЗАМЕЩЕННОГО ГЛИЦЕРИНА**(57) **Формула изобретения**

1. Фармацевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, содержащая соединение тризамещенного глицерина, отвечающее формуле (I)



или энантиомер, или диастереомер, или фармацевтически приемлемую соль этого соединения, и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый эксципиент, где X выбирается из группы, состоящей из фосфата и сульфата;

R<sub>1</sub> выбирается из группы, состоящей из алкилов с 16-20 атомами углерода;

R<sub>2</sub> выбирается из группы, состоящей из алкилов с 1-3 атомами углерода и гидроксиалкилов с 1-3 атомами углерода;

R<sub>3</sub> выбирается из группы, состоящей из водорода и алкилов с 1-3 атомами углерода;

R<sub>4</sub> выбирается из группы, состоящей из алкилов с 1-3 атомами углерода и циклоалкилов с 3-6 атомами углерода; и

R<sub>5</sub> выбирается из группы, состоящей из водорода и метила.

2. Фармацевтическая твердая лекарственная форма по п.1, в которой X представляет собой фосфат,  $R_1$  представляет собой  $-(CH_2)_1-CH_3$ ,  $R_2$  представляет собой  $CH_3$ ,  $R_3$  представляет собой H,  $R_4$  представляет собой  $-(CH_2)_2-$ , и  $R_5$  представляет собой  $CH_3$ .

3. Фармацевтическая твердая лекарственная форма по п.1, в которой соединение тризамещенного глицерина присутствует в кристаллической форме.

4. Фармацевтическая твердая лекарственная форма по п.1, в которой количество соединения тризамещенного глицерина находится в диапазоне от 30 до 250 мг, предпочтительно в диапазоне от 50 до 150 мг.

5. Фармацевтическая твердая лекарственная форма по п.1, в которой суточная доза соединения тризамещенного глицерина находится в диапазоне от 50 до 350 мг.

6. Фармацевтическая твердая лекарственная форма по п.1, где лекарственная форма выбирается из группы, состоящей из таблеток, пилюль, капсул и гранул.

7. Фармацевтическая твердая лекарственная форма по п.1, где лекарственная форма представляет собой энтеральную лекарственную форму.

8. Фармацевтическая твердая лекарственная форма по п.1, где лекарственная форма растворима при  $pH \geq 5,5$ , предпочтительно при  $pH \geq 6,8$ .

9. Фармацевтическая твердая лекарственная форма по п.8, где лекарственная форма согласно Фармакопее США XXIX <701> распадается при pH в диапазоне  $\geq 6,8$  за время контакта максимум 30 мин, и предпочтительно не распадается при pH в диапазоне  $\leq 2,5$  за время контакта, по меньшей мере, 120 мин.

10. Фармацевтическая твердая лекарственная форма по п.1, где лекарственная форма содержит пленочную оболочку, предпочтительно энтеросолюбильную пленочную оболочку.

11. Фармацевтическая твердая лекарственная форма по п.10, в которой энтеросолюбильная пленочная оболочка содержит, по меньшей мере, одно пленкообразующее вещество, выбранное из группы, состоящей из акриловых смол, ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталата целлюлозы и поливинилацетатфталата акриловых смол или их смесей.

12. Фармацевтическая твердая лекарственная форма по п.10, в которой пленочная оболочка содержит, по меньшей мере, один пластификатор, причем, по меньшей мере, один пластификатор предпочтительно выбирается из группы, состоящей из полиэтиленгликоля, полиэтиленоксида и триэтилцитрата.

13. Фармацевтическая твердая лекарственная форма по п.1, в которой, по меньшей мере, один наполнитель содержит, по меньшей мере, по одному каждому компоненту из группы, состоящей из наполнителей, связующих средств, дезинтегрирующих средств, средств, контролирующих текучесть и смазывающих средств, причем, по меньшей мере, одно средство, контролирующее текучесть предпочтительно выбирается из группы, состоящей из дисперсного или коллоидного диоксида кремния, стеарата магния, арахината кальция, цетилового спирта, миристилового спирта и их смесей.

14. Фармацевтическая твердая лекарственная форма по п.13, в которой соотношение между соединением тризамещенного глицерина и, по меньшей мере, одним средством, контролирующим текучесть, составляет 1 мас.ч. соединения тризамещенного глицерина к 0,01-0,1 мас.ч. средства, контролирующего текучесть.

15. Фармацевтическая твердая лекарственная форма по п.1, в которой лекарственная форма содержит, по меньшей мере, одно средство, контролирующее высвобождение.

16. Фармацевтическая твердая лекарственная форма по п.1, где лекарственная

форма обеспечивает немедленное высвобождение соединения тризамещенного глицерина.

17. Фармацевтическая твердая лекарственная форма по любому из пп.1-16, в которой, по меньшей мере, 75% общего количества соединения тризамещенного глицерина, содержащегося в лекарственной форме, высвобождается из лекарственной формы за 45 мин, при измерении в аппарате растворения (с лопастной мешалкой) 1 типа согласно Фармакопее США XXIX <724> при  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , в буферных условиях при pH 6,8 и 75 оборотах в минуту, и где, предпочтительно не более 10% общего количества соединения тризамещенного глицерина, содержащегося в лекарственной форме, высвобождается из лекарственной формы за 2 ч, при измерении в аппарате растворения (с лопастной мешалкой) 1 типа согласно Фармакопее США XXIX <724> при  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , в кислых условиях при pH 1,2 и 75 об/мин.

18. Соединение тризамещенного глицерина, описанное в любом из пп.1-17, для применения в качестве фармацевтической твердой лекарственной формы для перорального введения.

19. Соединение тризамещенного глицерина по п.18 для лечения рака или иммунных заболеваний.

20. Способ получения фармацевтической твердой лекарственной формы по любому из пп.1-19, содержащий:

(а) смешивание соединения тризамещенного глицерина с, по меньшей мере, одним эксципиентом.

21. Способ по п.20, кроме того, содержащий:

(b) высушивание смеси, полученной в (а), и/или

(с) гранулирование смеси, полученной в (а) или (b).

22. Способ по п.20, в котором остаточная влажность смеси после проведения стадии (а) и/или (b), и/или (с) составляет менее 1,5% (вес./вес.) от общего веса смеси.

23. Способ по п.21, кроме того содержащий:

(d) прессование смеси с применением подходящего таблеточного пресса, предпочтительно осуществляемое при давлении максимум 200 МПа.

24. Способ по любому из пп.20-23, кроме того, содержащий:

(е) покрытие полученного фармацевтического препарата веществом пленочной оболочки.

25. Применение фармацевтической твердой лекарственной формы по любому из пп.1-19 для производства лекарственного средства для лечения рака или иммунных заболеваний.