



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 9/10 (2006.01)*A61K 9/14* (2006.01)*A61K 9/22* (2006.01)*A61K 47/26* (2006.01)*A61K 47/38* (2006.01)*A61K 47/10* (2006.01)*A61K 47/32* (2006.01)*A61K 47/04* (2006.01)**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2017123366, 01.05.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

05.12.2014 IN 3553/DEL/2014

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2019 Бюл. № 01

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 05.07.2017

(86) Заявка РСТ:

IB 2015/053208 (01.05.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2016/087952 (09.06.2016)

Адрес для переписки:

197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-ПАТЕНТ", С.В. Новоселовой

(71) Заявитель(и):

**САН ФАРМАСЬЮТИКАЛ ИНДАСТРИЗ
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Автор(ы):

**СИНГХ Роми Барат (IN),
КУМАР Ашиш (IN),
ДЖЕЙН Парас П. (IN),
КАУШИК Сучитра (IN),
КУМАР Виней (IN)****(54) ГАСТРОРЕТЕНТИВНЫЕ СУСПЕНЗИОННЫЕ КОМПОЗИЦИИ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ****(57) Формула изобретения**

1. Гастроретентивная суспензионная композиция с пролонгированным высвобождением, включающая действующее вещество и суспендирующую основу, отличающаяся тем, что она характеризуется отсутствием существенных изменений в профиле высвобождения при растворении in-vitro после хранения в течение по меньшей мере семи суток.

2. Гастроретентивная суспензионная композиция с пролонгированным высвобождением по п. 1, отличающаяся тем, что действующее вещество присутствует в форме нескольких ядер, покрытых контролирующим высвобождение полимером.

3. Гастроретентивная суспензионная композиция с пролонгированным высвобождением по п. 1, отличающаяся тем, что осмолярное соотношение для указанной композиции составляет по меньшей мере примерно 1.

4. Гастроретентивная суспензионная композиция с пролонгированным высвобождением по п. 1, отличающаяся тем, что указанная суспендирующая основа обуславливает создание гипертонической среды.

5. Гастроретентивная суспензионная композиция с пролонгированным высвобождением по п. 1, отличающаяся тем, что указанная суспендирующая основа включает осмогент.

6. Гастроретентивная суспензионная композиция с пролонгированным высвобождением по п. 5, отличающаяся тем, что указанная суспендирующая основа дополнительно включает гелеобразующий агент и газогенерирующий агент.

7. Гастроретентивная суспензионная композиция с пролонгированным высвобождением по п. 1, отличающаяся тем, что она представляет собой суспензию или ресуспендируемый порошок для приготовления суспензии.

8. Гастроретентивная суспензионная композиция с пролонгированным высвобождением по п. 2, отличающаяся тем, что действующее вещество нанесено слоем на инертную частицу с образованием ядра.

9. Гастроретентивная суспензионная композиция с пролонгированным высвобождением по п. 8, отличающаяся тем, что инертную частицу выбирают из группы, включающей зерно нонпарель, сферу микрокристаллической целлюлозы, гранулу двухосновного фосфата кальция, гранулу маннита, гранулу силикагеля, пеллету винной кислоты или пеллету на основе воска.

10. Гастроретентивная суспензионная композиция с пролонгированным высвобождением по п. 6, отличающаяся тем, что гелеобразующий агент выбирают из группы, включающей альгиновую кислоту или ее соли, ксантановую смолу, гуаровую смолу, смолу плодов рожкового дерева, трагакант, каррагенан, смолу акации, гуммиарабик, геллановую камедь, пектин или его производные, декстрин, полидекстрин, декстран, полигалактуроновую кислоту, ксилан, арабиноксилан, арабиногалактан, крахмал, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, хитозан, карбоксивиниловый полимер, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, желатин и их смеси.

11. Гастроретентивная суспензионная композиция с пролонгированным высвобождением по п. 6, отличающаяся тем, что газогенерирующий агент выбирают из группы, включающей карбонат калия, бикарбонат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат кальция, глицинкарбонат натрия, карбонат магния, карбонат алюминия, сульфит натрия, бисульфит натрия, метабисульфит натрия и их смеси.

12. Гастроретентивная суспензионная композиция с пролонгированным высвобождением по п. 2, отличающаяся тем, что контролирующий высвобождение полимер выбирают из группы, включающей рН-зависимый полимер, рН-независимый полимер или их смеси.

13. Гастроретентивная суспензионная композиция с пролонгированным высвобождением по п. 12, отличающаяся тем, что рН-зависимый полимер выбирают из группы, включающей акриловые сополимеры, такие как сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата, например Eudragit® L 100 и Eudragit® S 100, сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата, например Eudragit® L 100-55 и Eudragit® L 30 D-55, сополимер диметиламиноэтилметакрилата, бутилметакрилата и метилметакрилата, например Eudragit® E 100, Eudragit® E PO, сополимеры метилакрилата, метакриловой кислоты и октилакрилата, сополимеры стирола и акриловой кислоты, сополимеры бутилакрилата, стирола и акриловой кислоты, и сополимер этилакрилат-метакриловая кислота; фталат ацетата целлюлозы; сукцинаты ацетата целлюлозы; фталаты гидроксиалкилцеллюлозы, такие как фталат гидроксипропилметилцеллюлозы; сукцинаты ацетата гидроксиалкилцеллюлозы, такие как сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы; фталаты винилацетата; сукцинат винилацетата; тримеллиат ацетата целлюлозы; поливиниловые производные, такие как фталат поливинилацетата, фталат поливинилового спирта, фталат поливинилбутилата и фталат поливинилацетоацетата; зеин; шеллак; или их смеси.

14. Гастроретентивная суспензионная композиция с пролонгированным высвобождением по п. 12, отличающаяся тем, что рН-независимый полимер выбирают из группы, включающей целлюлозные полимеры, такие как этилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза; акриловые сополимеры, такие как сополимеры метакриловой кислоты, например Eudragit® RS, Eudragit® RL, Eudragit® NE 30 D; ацетат целлюлозы; производные полиэтилена, например полиэтиленгликоль и полиэтиленоксид; поливиниловый спирт; поливинилацетат; смолы, например гуаровая смола, смола плодов рожкового дерева, трагакант, каррагенан, альгиновая кислота, смола акации, гуммиарабик, желлановая камедь и ксантановая смола; триглицериды; воски, например Compritol®, Lubritab® и Gelucires®; липиды; жирные кислоты или их соли/производные; смесь поливинилацетата и поливинилпирролидона, например Kollidon® SR; или их смеси.

15. Гастроретентивная суспензионная композиция с пролонгированным высвобождением по п. 5, отличающаяся тем, что осмогент выбирают из группы, включающей углеводы, такие как ксилит, маннит, сорбит, арабиноза, рибоза, ксилоза, глюкоза, фруктоза, манноза, галактоза, сахароза, мальтоза, лактоза, декстроза и раффиноза; водорастворимые соли неорганических кислот, такие как хлорид магния, сульфат магния, сульфат калия, хлорид лития, хлорид натрия, хлорид калия, гидрофосфат лития, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, дигидрофосфат лития, дигидрофосфат натрия, дигидрофосфат калия и трехосновный фосфат натрия; водорастворимые соли органических кислот, такие как ацетат натрия, ацетат калия, сукцинат магния, бензоат натрия, цитрат натрия и аскорбат натрия; водорастворимые аминокислоты, такие как глицин, лейцин, аланин, метионин; мочевины или ее производные; пропиленгликоль; глицерин; или их смеси.

16. Гастроретентивная суспензионная композиция с пролонгированным высвобождением по п. 1, отличающаяся тем, что действующее вещество выбирают из группы, включающей: метформин, ацикловир, габапентин, прегабалин, триметазидин, феропенем, карбидопа, леводопа, метилдопа, верапамил, пропранолол, карведилол, атенолол, альбутерол, пирбутерол, нифедипин, нимодипин, никардипин, алмодипин, празозин, аллопуринол, метопролол, окспренолол, баклофен, суматриптан, беназеприл, эналаприл, лизиноприл, каптоприл, хинаприл, моксиприл, индолаприл, олиндаприл, ретинаприл, спираприл, цилазаприл, периндоприл, рамиприл, зофеноприл, фозиноприл, нитрофурантоин, валацикловир, азитромицин, инозин, диданозин, пранобекс, трибавирин, видарабин, симвастатин, правастатин, аторвастатин, ловастатин, селегилин, мидазолам, карбонат лития, циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, бифентидин, нифентидин, роксатидин, антациды (такие как карбонат магния, карбонат алюминия, гидроксид алюминия, оксид магния и сукральфат), карбенолоксалон, мизопростол, пирензепин, телензепин, соли висмута, метронидазол, ципрофлоксацин, амоксициллин, цефалексин, аскорбиновая кислота, фолиевая кислота, витамин Е, фурсемид, топирамид, гидрохлортиазид, орлистат, альфузозин, амиодарон, целипролол, хлорпротиксен, ципрогептадин, дазатиниб, дезипрамин, дипиридамола, дизопирамид, донепезил, галоперидол, гидралазин, иматиниб, этопозид, лидокаин, мапротилин, мифепристон, нилотиниб, орфенадрин, палиперидон, прамоксин, проциклидин, прометазин, пропафенон, силодозин, теразозин, тиоридазин, тригексифенидил, триметоприм, прогестерон, такролимус, эстардиол, будесонид, норгестрел, алендронат, бетаметазон, бипериден, эрготамин, эстрамустин, мелфалан, метсуксимид, митотан, феноксибензамин, амилорид, азатиоприн, бромкриптин, хлорпропамид, хлорталидон, кортизон, даназол, дифлунизал, фенофибрат, флуорокортизон, исрадипин, лоперамид, мапротилин,

метилтестостерон, набуметон, нортриптилин, окскарбазепин, пироксикам, пробенецид, пропилтиоурацил, тамоксифен, триазолам, тригексифенидил, тримипрамин, кальцитонин, бутоконазол, эконазол, амрион, алоксиприн, аминоглутетимид, астемизол, беклометазон, бендрофлуазид, бексафибрат, безафибрат, бромазепан, бусульфам, камптотецин, карбимазол, циннаризин, цизаприд, клавулановая кислота, клиохинол, клофибрат, клотиазепам, циклизин, дародипин, декохинат, дексанабинол, декстропропиоксифен, дикумарол, дигидрокодеин, домперидон, этопропазин, фенбуфен, фенфлурамин, флунаризин, флунитразепам, флуопромазин, флупентиксол, гликлазид, имидоприн, лизурид, мазиндол, меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, мепензолат, месалазин, метаквалон, метисергид, миансерин, неостигмин, никумалон, нитразепам, норэтистерон, окспренолон, оксифенциклимин, параметадион, фениндион, фенилбутазон, пизотифен, пробуклол, пропициллин, пирантел, сульфадиазин, сульфафуразол, сульфамеразин, сульфапиридин, сульфасалазин, сульфинпиразон, сульпирид, терфенадин, зопиклон, залеплон, карбонат или цитрат кальция, железа, лития, карбонат или цитрат кальция, рибофлавин, каптоприл, пирбутерол, субсалицилат висмута, субцитрат висмута, мизопростол, 5-фторурацил, доксорубин, митомицин, семустин, цисплатин, метотрексат, кларитромицин, метилналтрексон, абакавир сульфат, ламивудин, зидовудин, ацетазоламид, ацетаминофен, альбендазол, амоксициллин/клавуланат калия, ампренавир, артесунат, атоваквон, прогунил гидрохлорид, атракуриум бесилат, сульфат бария, беклометазон дипропионат, бетаметазон валерат, субсалицилат висмута, бупропион, карбамазепин, каспофунгин ацетат, цефаклор, цефазолин, цефтазидим, цефуроксим, хлорамбуцил, хлорохин, хлорпромазин, клобетазол пропионат, ко-тримоксазол, декстроамфетамин, диоксин, дигидроксиартемизинин, доксициклин, эпопростенон, флутиказон пропионат, глитазоны, гидротальцит, гидрокодон, гидрохлортиазид, триамтерен, ламотриджин, карбонат лития, ломефлоксацин, лозартан калия, меркаптопурин, мефлохин месалазин, морфин, крем мупироцина кальция, набуметон, натриптан, норфлоксацин, офлоксацин, ондансетрон гидрохлорид, оксиконазол нитрат, оксикодон, пароксетин гидрохлорид, пefлоксацин, пироксикам, празодин, прохлорперазин, проциклидин гидрохлорид, приметамином, репаглинид, рофекоксиб, ропинирол гидрохлорид, розиглитазон малеат, сальметерол, флутиказон пропионат, бикарбонат натрия, спиронолактон, сукцинилхолин хлорид, тапентадол, тиюгуанин, топотекан гидрохлорид, трамадол, транилципромин сульфат, натрия оксидат, изотретиноин, гвайфенезин, дексметилфенидат, метилфенидат, ранолазин или трифлуперазин.

17. Гастроретентивная суспензионная композиция с пролонгированным высвобождением по любому из пп. 1-16, отличающаяся тем, что такая композиция дополнительно включает один или более фармацевтически приемлемый эксципиент, выбранный из группы, включающей суспендирующие агенты, антислеживающие агенты, увлажняющие агенты, консерванты, буферные агенты, ароматизаторы, антиоксиданты и хелатирующие агенты.

18. Способ получения гастроретентивной суспензионной композиции с пролонгированным высвобождением по п. 1, включающий следующие стадии:

(i) приготовление ядер, содержащих действующее вещество и один или более фармацевтически приемлемый эксципиент;

(ii) растворение/диспергирование контролирующего высвобождение полимера и одной или более фармацевтически приемлемой покрывающей добавки в подходящем растворителе;

(iii) нанесение покрывающей композиции со стадии (ii) на ядра со стадии

(i):

(iv) растворение/диспергирование одного или более осмогента, одного или более

гелеобразующего агента, одного или более газогенерирующего агента и фармацевтически приемлемых эксципиентов в фармацевтически приемлемом растворителе с образованием суспендирующей основы; и

(v) диспергирование покрытых ядер со стадии (iii) в суспендирующей основе со стадии (iv) с получением гастроретентивной суспензионной композиции с пролонгированным высвобождением.

19. Способ получения гастроретентивной суспензионной композиции с пролонгированным высвобождением по п. 1, включающий следующие стадии:

(A) приготовление порошка для приготовления суспензии, включающее следующие стадии:

(i) приготовление ядер, содержащих действующее вещество и один или более фармацевтически приемлемый эксципиент;

(ii) растворение/диспергирование контролирующего высвобождение полимера и одной или более фармацевтически приемлемой покрывающей добавки в подходящем растворителе;

(iii) нанесение покрывающей композиции со стадии (ii) на ядра со стадии (i);

(iv) смешение одного или более фармацевтически приемлемого эксципиента с покрытыми ядрами со стадии (iii) с получением порошка для приготовления суспензии;

(B) приготовление суспендирующей основы путем растворения/диспергирования одного или более осмогента, одного или более гелеобразующего агента, одного или более газогенерирующего агента и фармацевтически приемлемых эксципиентов в фармацевтически приемлемом растворителе; и

(C) восстановление порошка для приготовления суспензии со стадии (A) суспендирующей основой со стадии (B) с получением гастроретентивной суспензионной композиции с пролонгированным высвобождением.

20. Способ получения гастроретентивной суспензионной композиции с пролонгированным высвобождением по п. 1, включающий следующие стадии:

(A) приготовление порошка для приготовления суспензии включающее следующие стадии:

(i) приготовление ядер, содержащих действующее вещество и один или более фармацевтически приемлемый эксципиент;

(ii) растворение/диспергирование контролирующего высвобождение полимера и одной или более фармацевтически приемлемой покрывающей добавки в подходящем растворителе;

(iii) нанесение покрывающей композиции со стадии (ii) на ядра со стадии (i);

(iv) смешение одного или более осмогента, одного или более гелеобразующего агента, одного или более газогенерирующего агента и одного или более фармацевтически приемлемого эксципиента с покрытыми ядрами со стадии (iii) с получением порошка для приготовления суспензии; и

(B) восстановление порошка для приготовления суспензии со стадии (A) фармацевтически приемлемым растворителем с получением гастроретентивной суспензионной композиции с пролонгированным высвобождением.

21. Применение суспендирующей основы для получения гастроретентивной суспензионной композиции с пролонгированным высвобождением, включающей действующее вещество, отличающееся тем, что указанная композиция характеризуется отсутствием существенных изменений в профиле высвобождения при растворении *in-vitro* после хранения в течение по меньшей мере семи суток.

22. Применение суспендирующей основы по п. 21, отличающееся тем, что действующее вещество присутствует в форме нескольких ядер, покрытых контролирующим высвобождение полимером.

23. Применение суспендирующей основы по п. 21, отличающееся тем, что указанная композиция характеризуется осмолярным соотношением, составляющим по меньшей мере примерно 1.

24. Применение суспендирующей основы по п. 21, отличающееся тем, что указанная суспендирующая основа обуславливает создание гипертонической среды.

25. Применение суспендирующей основы по п. 21, отличающееся тем, что указанная суспендирующая основа включает осмогент.

26. Применение суспендирующей основы по п. 25, отличающееся тем, что указанная суспендирующая основа дополнительно включает гелеобразующий агент и газогенерирующий агент.

27. Применение суспендирующей основы по п. 21, отличающееся тем, что указанная композиция представляет собой суспензию или восстанавливаемый порошок для приготовления суспензии.

RU 2017123366 A

RU 2017123366 A