



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112632** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 13/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 00491	(72) Винахідник(и): Танеджа Раджнеєш (US), Гупте Віджай (US), Вакілінеджад Маджид (US)
(22) Дата подання заявки: 15.06.2011	(73) Власник(и): ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ Ю.ЕС.ЕЙ., ІНК., One Takeda Parkway, Deerfield, Illinois 60015, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.10.2016	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/355,164	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: CN 101658505 A, 03.03.2010 WO 00/23055 A1, 27.04.2000 WO 00/25752 A1, 11.05.2000 US 2009/022807 A1, 22.01.2009 WO 2007/040997 A2, 12.04.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 16.06.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.04.2013, Бюл.№ 8	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2016, Бюл.№ 19	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/US2011/040418, 15.06.2011	

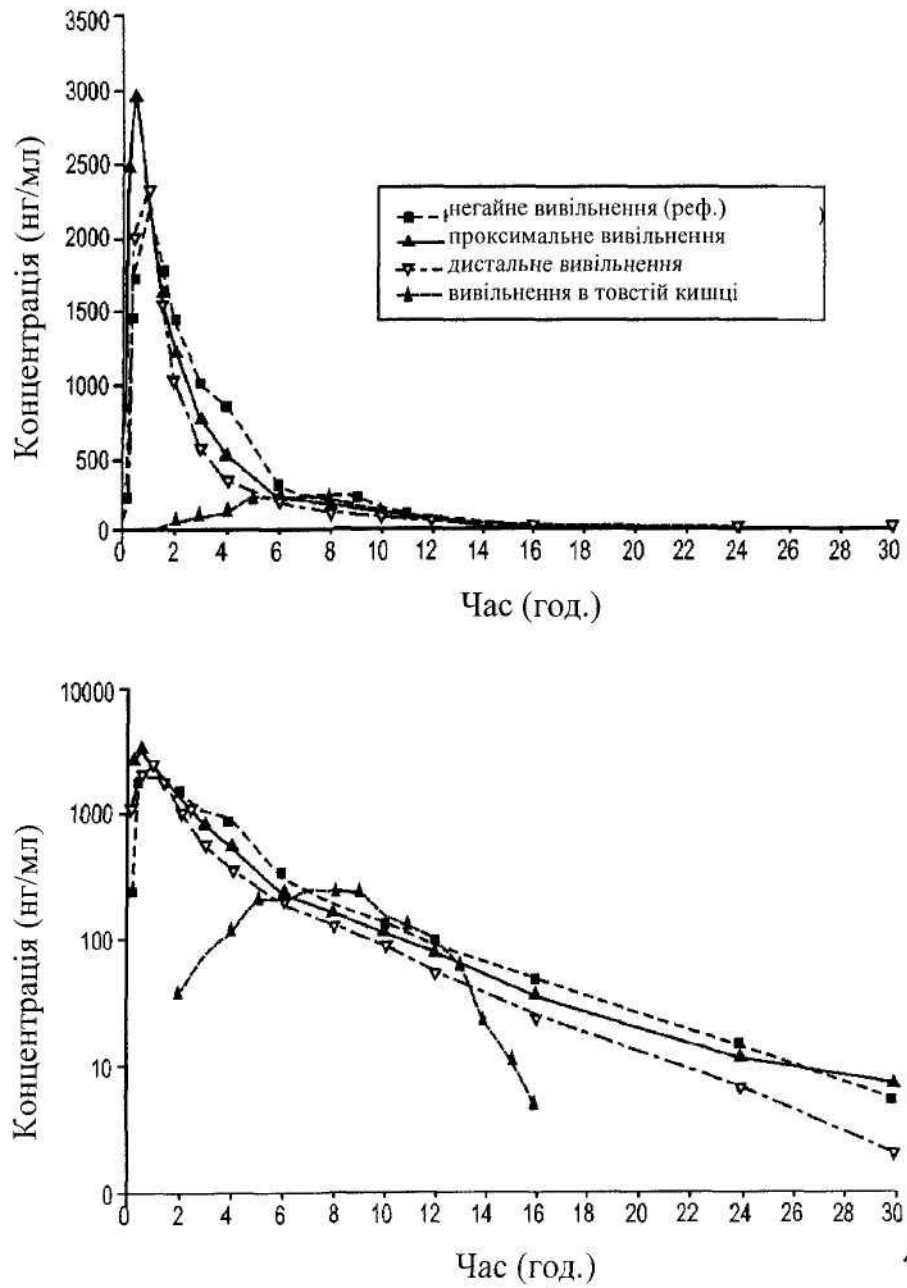
(54) ДОЗОВАНА ФОРМА З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ФЕБУКСОСТАТУ (ВАРІАНТИ)

(57) Реферат:

Винахід стосується пероральної фармацевтичної композиції з модифікованим вивільненням (варіанти), яка включає гранули фебуксостату негайного вивільнення і гранули фебуксостату відстроченого вивільнення, розчинні при значеннях рН, які більші або дорівнюють 6,8.

UA 112632 C2

Середня концентрація фебуксостату в плазмі (лінійні і логарифмічно-лінійні формати) після перорального введення одиної дози 80 мг фебуксостату, що вивільняється в різних ділянках ШКТ тракту у 12 суб'єктів



Фіг. 1

Інформація по пов'язаних заявках

Дана заявка вимагає пріоритет попередньої заявки США № 61/355164, поданої 16 червня 2010 року, зміст якої включено тут у повному обсязі у вигляді посилання.

Галузь винаходу

5 Даний винахід стосується нових дозованих форм, які містять щонайменше один інгібітор ксантиноксидоредуктази або інгібітор ксантиноксидази. Крім того, даний винахід також стосується способів лікування деяких захворювань з використанням нових дозованих форм, розкритих тут.

Передумови створення винаходу

10 2-[3-Ціано-4-(2-метилпропокси)феніл]-4-метилтіазол-5-карбонова кислота (також відома як "фебуксостат" і "TMX-67") є потужним непуринним селективним інгібітором ксантиноксидоредуктази. Фебуксостат у дозі 40 і 80 мг один раз на день (QD) схвалений у США для постійного контролю гіперурикемії у пацієнтів з подагрою. Подагра являє собою захворювання, пов'язане з відкладенням кристалів уратів у синовіальній рідині й інших

15 тканинах, коли є перенасиченість уратів у крові. Фебуксостат є потужним селективним інгібітором ферменту ксантиноксидоредуктази (або інгібітором ксантиноксидоредуктази), який необхідний для синтезу сечової кислоти.

Фермент ксантиноксидоредуктаза може знаходитися в двох різних формах (див. Enroth C. et al., "Crystal structures of bovine milk xanthine dehydrogenase A and xanthine oxidase: structure-based mechanism of conversion", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97(20):10723-8 (Sept. 26, 2000)). В

20 одній з форм ферменту ксантиноксидоредуктаза синтезується як ксантиндегідрогеназа. Ця форма ферменту має дуже низьку реакційну здатність відносно кисню. Проте, при стресі або в умовах хвороби, такої як травматична ішемічна реперфузія і застійна серцева недостатність, ксантиндегідрогеназа може піддаватися утворенню внутрішньомолекулярних дисульфідних зв'язків або протеолітичному розщепленню, що конвертує фермент у другу форму,

25 ксантиноксидазу. Ксантиноксидаза має високу реакційну здатність відносно кисню. Таким чином, синтез сечової кислоти з ксантину і гіпоксантину за рахунок ферменту ксантиноксидоредуктази у вигляді ксантиноксидази пов'язаний з генерацією вільних радикалів кисню, таких як супероксид-аніон і перекис водню. Ці вільні радикали здатні викликати різні токсичні активності в організмі, такі як інактивація білків, руйнування ДНК, перекісне

30 окислювання ліпідів (яке викликає руйнування клітинних мембран) і збільшення рівня прозапальних цитокінів.

Множина хворобливих станів пов'язана з підвищеною активністю ксантиноксидоредуктази, зокрема з підвищеною активністю ксантиноксидази. Такі захворювання включають, але не обмежуються перерахованими, гіперурикемію, гіпертензію, метаболічний синдром, діабет, ішемію міокарда, атеросклероз, інсульт, застійну серцеву недостатність, запальне

35 захворювання кишечника, прогресуюче ниркове захворювання, простатит, апное уві сні й аутоімунні захворювання. Гіперурикемія також пов'язана з рядом хворобливих станів, таких як ушкодження нирок і гіпертензія.

40 У лікуванні гіперурикемії використовується алопуринол. Було показано, що алопуринол запобігає ушкодженню нирок і гіпертензії, пов'язаним з гіперурикемією, шляхом ігнібування ксантиноксидоредуктази, знижуючи тим самим рівень сечової кислоти. На противагу цьому, було встановлено, що ступінь захисту від ушкодження нирок і гіпертензії у суб'єктів, що страждають гіперурикемією, був нижче у пацієнтів, які одержували бензідарон - засіб, що

45 сприяє виведенню сечової кислоти. Бензідарон не інгібує ксантиноксидоредуктазну активність, але замість цього знижує рівні сечової кислоти в плазмі, збільшуючи виведення сечової кислоти нирками (див. Mazzali M. et al., "Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism", Hypertension, 38:1101-1106 (2001), і Mazzali M. et al., "Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent

50 mechanism", Am. J. Physiol Renal Physiol., 282:F991-F997 (2002)). Таким чином, у рівні техніки існує необхідність у нових дозованих формах, які не тільки знижують рівень сечової кислоти у суб'єктів, що страждають гіперурикемією, але і здатні підтримувати високий рівень (а саме щонайменше 80 %) ігнібування активності ксантиноксидоредуктази у суб'єкта для того, щоб захистити пацієнтів, які одержують ці дозовані форми протягом усього режиму (наприклад,

55 інтервалу дозування, що складає, як правило, двадцять чотири години) лікування, від збільшення концентрації вільних радикалів кисню.

Як вказано вище, іншим засобом лікування гіперурикемії є сполука фебуксостат. Великі фармакокінетичні і фармакодинамічні дані показали, що підтримання концентрації фебуксостату в плазмі крові протягом тривалого періоду часу забезпечує схожу ефективність

60 лікування високими дозами препарату. У цілому, ці дослідження показали, що підтримання

концентрації 100 нг/мл фебуксостату в плазмі необхідне для забезпечення 95 % або більше ігнібування ксантиноксидази. На даний час існуючі комерційно доступні препарати фебуксостату є тільки препаратами негайного вивільнення. На даний час немає ніяких комерційно доступних препаратів фебуксостату з продовженим або відстроченим вивільненням. Таким чином, препарат фебуксостату, що підтримує концентрацію ліків вище критичної концентрації 100 нг/мл протягом тривалого періоду часу, що, як очікується, приведе до збільшення ефективності препарату, і був би бажаним варіантом лікування для контролю гіперурикемії, подагри і багатьох інших хворобливих станів.

Суть винаходу

В одному варіанті здійснення дане розкриття стосується дозованих форм з модифікованим вивільненням. Дозовані форми з модифікованим вивільненням можуть містити щонайменше один інгібітор ксантиноксидоредуктази або щонайменше один інгібітор ксантиноксидази.

В іншому варіанті дозовані форми з модифікованим вивільненням, розкриті тут, включають інгібітор ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятну сіль, де вказана дозована форма, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, виявляє щонайменше одне з наступного:

(a) підтримує у суб'єкта концентрацію інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі на рівні більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл протягом періоду від приблизно 5 годин до приблизно 24 годин, і

(b) продукує у суб'єкта максимальну концентрацію (C_{max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі в кількості від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,5 мкг/мл.

Альтернативно, дозована форма з модифікованим вивільненням, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, показує наступне:

(a) підтримує у суб'єкта концентрацію інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі на рівні більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл протягом від приблизно 5 годин до приблизно 24 годин, і

(b) продукує у суб'єкта максимальну концентрацію (C_{max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі в кількості від приблизно 2,0 мкг/мл до приблизно 1,0 мкг/мл.

Ще також, як альтернатива, дозована форма з модифікованим вивільненням, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, може виявляти кожне з наступного:

(a) підтримує у суб'єкта концентрацію інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі на рівні більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл протягом від приблизно 5 годин до приблизно 24 годин, і

(b) продукує у суб'єкта максимальну концентрацію (C_{max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі в кількості від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,5 мкг/мл.

В одному аспекті дозовані форми з модифікованим вивільненням, розкриті тут, можуть містити від приблизно 5 до приблизно 240 мг щонайменше одного інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі. В іншому аспекті дозовані форми з модифікованим вивільненням, розкриті тут, можуть містити від приблизно 40 до приблизно 240 мг щонайменше одного інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі.

При пероральному введенні пацієнту, що потребує лікування, дозовані форми з модифікованим вивільненням, розкриті тут, можуть продукувати у суб'єкта максимальну концентрацію (C_{max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі в кількості приблизно 2,5 мкг/мл, приблизно 2,4 мкг/мл, приблизно 2,3 мкг/мл, приблизно 2,2 мкг/мл, приблизно 2,1 мкг/мл, 2,0 мкг/мл, приблизно 1,9 мкг/мл, приблизно 1,8 мкг/мл, приблизно 1,7 мкг/мл, приблизно 1,6 мкг/мл, приблизно 1,5 мкг/мл, приблизно 1,4 мкг/мл, приблизно 1,3 мкг/мл, приблизно 1,2 мкг/мл, приблизно 1,1 мкг/мл, приблизно 1,0 мкг/мл, приблизно 0,9 мкг/мл, приблизно 0,8 мкг/мл, приблизно 0,7 мкг/мл, приблизно 0,6 мкг/мл або приблизно 0,5 мкг/мл. Зокрема, дозовані форми з модифікованим вивільненням, розкриті тут, при пероральному введенні суб'єкту, що потребує лікування, можуть продукувати у суб'єкта максимальну концентрацію (C_{max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі в діапазоні від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 1,0 мкг/мл. Ще більш конкретно, дозовані форми з модифікованим вивільненням, розкриті тут, при пероральному введенні суб'єкту, що потребує лікування, можуть продукувати у суб'єкта максимальну концентрацію (C_{max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі в діапазоні від приблизно 2,0 мкг/мл до приблизно 1,5 мкг/мл.

У ще одному втіленні дозовані форми з модифікованим вивільненням, розкриті тут, включають інгібітор ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятну сіль, де вказана дозована форма, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, виявляє щонайменше одне з наступного:

5 (а) підтримує у суб'єкта концентрацію інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі на рівні більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл протягом від приблизно 5 годин до приблизно 16 годин, і

(b) продукує у суб'єкта максимальну концентрацію (C_{\max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі в кількості від приблизно 2,5 мкг/мл до 10 приблизно 0,050 мкг/мл.

Альтернативно, дозована форма з модифікованим вивільненням, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, виявляє наступне:

(а) підтримує у суб'єкта концентрацію інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі на рівні більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл протягом від 15 приблизно 5 годин до приблизно 16 годин, і

(b) продукує у суб'єкта максимальну концентрацію (C_{\max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі в кількості від приблизно 2,0 мкг/мл до приблизно 0,075 мкг/мл.

Ще також, як альтернатива, дозована форма з модифікованим вивільненням, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, може виявляти наступне:

(а) підтримує у суб'єкта концентрацію інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі на рівні більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл протягом від приблизно 5 годин до приблизно 16 годин, і

(b) продукує у суб'єкта максимальну концентрацію (C_{\max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази 25 або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі в кількості від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,050 мкг/мл.

Дозовані форми з модифікованим вивільненням, розкриті тут, можуть містити від приблизно 40 до приблизно 240 мг щонайменше одного інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі.

30 При пероральному введенні пацієнту, що потребує лікування, дозовані форми з модифікованим вивільненням, розкриті тут, можуть продукувати у суб'єкта C_{\max} інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі в кількості приблизно 2,5 мкг/мл, приблизно 2,4 мкг/мл, приблизно 2,3 мкг/мл, приблизно 2,2 мкг/мл, приблизно 2,1 мкг/мл, 2,0 мкг/мл, приблизно 1,9 мкг/мл, приблизно 1,8 мкг/мл, приблизно 1,7 мкг/мл, приблизно 1,6 мкг/мл, приблизно 1,5 мкг/мл, приблизно 1,4 мкг/мл, приблизно 1,3 мкг/мл, приблизно 1,2 мкг/мл, приблизно 1,1 мкг/мл, приблизно 1,0 мкг/мл, приблизно 0,9 мкг/мл, приблизно 0,8 мкг/мл, приблизно 0,7 мкг/мл, приблизно 0,6 мкг/мл, приблизно 0,5 мкг/мл, приблизно 0,4 мкг/мл, приблизно 0,3 мкг/мл, приблизно 0,2 мкг/мл, приблизно 0,1 мкг/мл, приблизно 0,099 мкг/мл, приблизно 0,098 мкг/мл, приблизно 0,097 мкг/мл, приблизно 0,096 мкг/мл, приблизно 0,095 мкг/мл, приблизно 0,094 мкг/мл, приблизно 0,093 мкг/мл, приблизно 0,092 мкг/мл, приблизно 0,091 мкг/мл, приблизно 0,090 мкг/мл, приблизно 0,089 мкг/мл, приблизно 0,088 мкг/мл, приблизно 0,087 мкг/мл, приблизно 0,086 мкг/мл, приблизно 0,085 мкг/мл, приблизно 0,084 мкг/мл, приблизно 0,083 мкг/мл, приблизно 0,082 мкг/мл, приблизно 0,081 мкг/мл, приблизно 0,080 мкг/мл, приблизно 0,079 мкг/мл, приблизно 0,078 мкг/мл, приблизно 0,077 мкг/мл, приблизно 0,076 мкг/мл, приблизно 0,075 мкг/мл, приблизно 0,074 мкг/мл, приблизно 0,073 мкг/мл, приблизно 0,072 мкг/мл, приблизно 0,071 мкг/мл, приблизно 0,070 мкг/мл, приблизно 0,069 мкг/мл, приблизно 0,068 мкг/мл, приблизно 0,067 мкг/мл, приблизно 0,066 мкг/мл, приблизно 0,065 мкг/мл, приблизно 0,064 мкг/мл, приблизно 0,063 мкг/мл, приблизно 0,062 мкг/мл, приблизно 0,061 мкг/мл, приблизно 0,060 мкг/мл, 50 приблизно 0,059 мкг/мл, приблизно 0,058 мкг/мл, приблизно 0,057 мкг/мл, приблизно 0,056 мкг/мл, приблизно 0,055 мкг/мл, приблизно 0,054 мкг/мл, приблизно 0,053 мкг/мл, приблизно 0,052 мкг/мл, приблизно 0,051 мкг/мл або приблизно 0,050 мкг/мл. Зокрема, дозовані форми з модифікованим вивільненням, розкриті тут, при пероральному введенні суб'єкту, що потребує лікування, можуть продукувати у суб'єкта C_{\max} інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі в діапазоні від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,050 мкг/мл. Ще більш конкретно, дозовані форми з модифікованим вивільненням, розкриті тут, при пероральному введенні суб'єкту, що потребує лікування, можуть продукувати у суб'єкта C_{\max} інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі в діапазоні від приблизно 2,0 мкг/мл до приблизно 0,075 мкг/мл.

У ще одному варіанті дозовані форми з модифікованим вивільненням, розкриті тут, включають інгібітор ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятну сіль, де вказана дозована форма, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, виявляє щонайменше одне з наступного:

5 (а) підтримує у суб'єкта концентрацію інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі на рівні більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл протягом від приблизно 5 годин до приблизно 14 годин, і

(b) продукує у суб'єкта максимальну концентрацію (C_{\max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі в кількості від приблизно 2,5 мкг/мл до 10 приблизно 0,090 мкг/мл.

Альтернативно, дозована форма з модифікованим вивільненням, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, виявляє наступне:

(а) підтримує у суб'єкта концентрацію інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі на рівні більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл протягом від 15 приблизно 5 годин до приблизно 14 годин, і

(b) продукує у суб'єкта максимальну концентрацію (C_{\max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі в кількості від приблизно 2,0 мкг/мл до приблизно 0,095 мкг/мл.

Ще також, як альтернатива, дозована форма з модифікованим вивільненням, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, може виявляти кожне з наступного:

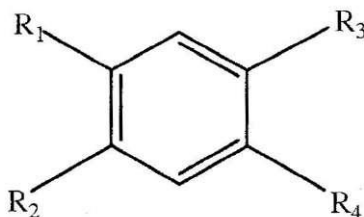
(а) підтримує у суб'єкта концентрацію інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі на рівні більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл протягом періоду від приблизно 5 годин до приблизно 14 годин, і

(b) продукує у суб'єкта максимальну концентрацію (C_{\max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази 25 або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі в кількості від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,090 мкг/мл.

Дозовані форми з модифікованим вивільненням, розкриті тут, можуть містити від приблизно 40 до приблизно 240 мг щонайменше одного інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі.

30 При пероральному введенні пацієнту, що потребує лікування, дозовані форми з модифікованим вивільненням, розкриті тут, можуть продукувати у суб'єкта C_{\max} інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі в кількості приблизно 2,5 мкг/мл, приблизно 2,4 мкг/мл, приблизно 2,3 мкг/мл, приблизно 2,2 мкг/мл, приблизно 2,1 мкг/мл, 2,0 мкг/мл, приблизно 1,9 мкг/мл, приблизно 1,8 мкг/мл, приблизно 1,7 35 мкг/мл, приблизно 1,6 мкг/мл, приблизно 1,5 мкг/мл, приблизно 1,4 мкг/мл, приблизно 1,3 мкг/мл, приблизно 1,2 мкг/мл, приблизно 1,1 мкг/мл, приблизно 1,0 мкг/мл, приблизно 0,9 мкг/мл, приблизно 0,8 мкг/мл, приблизно 0,7 мкг/мл, приблизно 0,6 мкг/мл, приблизно 0,5 мкг/мл, приблизно 0,4 мкг/мл, приблизно 0,3 мкг/мл, приблизно 0,2 мкг/мл, приблизно 0,1 мкг/мл, приблизно 0,099 мкг/мл, приблизно 0,098 мкг/мл, приблизно 0,097 мкг/мл, приблизно 40 0,096 мкг/мл, приблизно 0,095 мкг/мл, приблизно 0,094 мкг/мл, приблизно 0,093 мкг/мл, приблизно 0,092 мкг/мл або приблизно 0,091 мкг/мл. Зокрема, дозовані форми з модифікованим вивільненням, розкриті тут, при пероральному введенні суб'єкту, що потребує лікування, можуть продукувати у суб'єкта C_{\max} інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі в діапазоні від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,090 мкг/мл. Ще 45 більш конкретно, дозовані форми з модифікованим вивільненням, розкриті тут, при пероральному введенні суб'єкту, що потребує лікування, можуть продукувати у суб'єкта C_{\max} інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі в діапазоні від приблизно 2,0 мкг/мл до приблизно 0,095 мкг/мл.

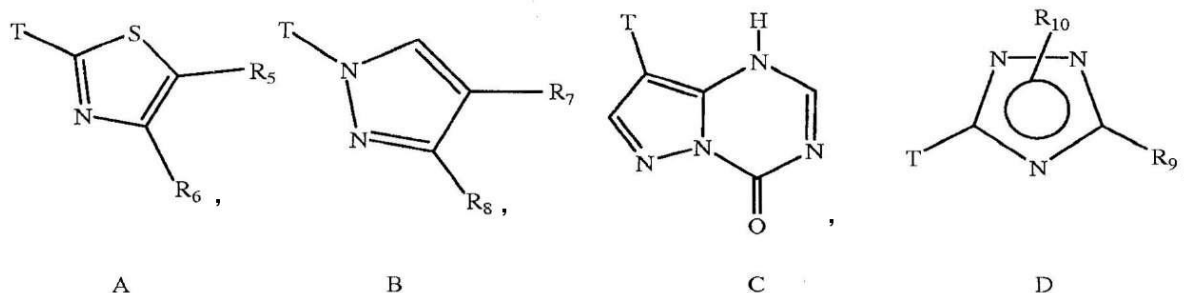
50 Приклад інгібітору ксантиноксидоредуктази, який може бути використаний у дозованих формах з модифікованим вивільненням, розкритих тут, являє собою інгібітори ксантиноксидоредуктази, які включають наступну формулу:



де R_1 і R_2 , незалежно один від одного, являють собою водень, гідроксильну групу, групу COOH , незаміщену або заміщену C_1 - C_{10} -алкільну групу, незаміщену або заміщену C_1 - C_{10} -

алкоксигрупу, незаміщений або заміщений гідроксіалкокси, фенілсульфінільну групу або групу ціано (-CN);

де R_3 і R_4 , незалежно один від одного, являють собою водень або A, B, C або D, як показано нижче:



5

де T з'єднує A, B, C або D з ароматичним кільцем, показаним вище, по R_1 , R_2 , R_3 або R_4 ;

де R_5 і R_6 , незалежно один від одного, являють собою водень, гідроксильну групу, групу COOH , незаміщену або заміщену $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкільну групу, незаміщену або заміщену $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкоксигрупу, незаміщений або заміщений гідроксіалкокси, COO -глюкуронід або COO -сульфат;

10

де R_7 і R_8 , незалежно один від одного, являють собою водень, гідроксильну групу, групу COOH , незаміщену або заміщену $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкільну групу, незаміщену або заміщену $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкоксигрупу, незаміщений або заміщений гідроксіалкокси, COO -глюкуронід або COO -сульфат;

де R_9 являє собою незаміщену піридинільну групу або заміщену піридинільну групу; і

15

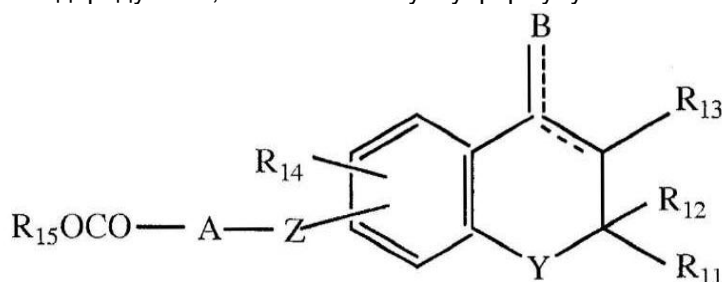
де R_{10} являє собою водень або нижчу алкільну групу, нижчу алкільну групу, заміщену півалоїлоксигрупою, і в кожному випадку R_{10} зв'язаний з одним з атомів азоту в 1,2,4-триазольному кільці, як показано вище.

Прикладами сполук, що мають наведену вище формулу, є: (a) 2-[3-ціано-4-(2-метилпропокси)феніл]-4-метилтіазол-5-карбонова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль; (b) 2-[3-ціано-4-(3-гідрокси-2-метилпропокси)феніл]-4-метил-5-тіазолкарбонова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль; (c) 2-[3-ціано-4-(2-гідрокси-2-метилпропокси)феніл]-4-метил-5-тіазолкарбонова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль; (d) 2-(3-ціано-4-гідроксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль; (e) 2-[4-(2-карбоксипропокси)-3-ціанофеніл]-4-метил-5-тіазолкарбонова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль; (f) 1-[3-ціано-4-(2,2-диметилпропокси)феніл]-1H-піразол-4-карбонова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль; (g) піразоло-[1,5-a]-1,3,5-триазин-4-(1H)-он, 8-[3-метокси-4-(фенілсульфініл)феніл]натрієва сіль (\pm); і (h) 3-(2-метил-4-піридил)-5-ціано-4-ізобутоксифеніл-1,2,4-триазол або його фармацевтично прийнятна сіль.

25

Інший приклад щонайменше одного інгібітору ксантиноксидоредуктази, який може бути використаний у дозованих формах з модифікованим вивільненням, розкритих тут, являє собою інгібітори ксантиноксидоредуктази, які мають наступну формулу:

30



де R_{11} і R_{12} , незалежно один від одного, являють собою водень, заміщену або незаміщену нижчу алкільну групу, заміщений або незаміщений феніл, або R_{11} і R_{12} можуть разом утворювати чотири-восьмичленне вуглецеве кільце разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані;

35

де R_{13} являє собою водень або заміщену або незаміщену нижчу алкільну групу;

де R_{14} являє собою один або два радикали, вибрані із групи, що складається з водню, галогену, нітрогрупи, заміщеної або незаміщеної нижчої алкільної групи, заміщеного або незаміщеного фенілу, $-\text{OR}_{16}$ і $-\text{SO}_2\text{NR}_{17}\text{R}_{17'}$, де R_{16} являє собою водень, заміщений або незаміщений нижчий алкіл, фенілзаміщений нижчий алкіл, карбоксиметил або його складний ефір, гідроксietил або його простий ефір або аліл; R_{17} і $R_{17'}$, незалежно один від одного, являють собою водень або заміщений або незаміщений нижчий алкіл;

40

де R_{15} являє собою водень або фармацевтично активну ефіроутворюючу групу;
де A являє собою нерозгалужений або розгалужений вуглеводневий радикал, що має від одного до п'яти атомів вуглецю;

- де B являє собою галоген, кисень або етилендитіо;
5 де Y являє собою кисень, сірку, азот або заміщений азот;
де Z являє собою кисень, азот або заміщений азот; і
пунктирна лінія належить до простого зв'язку, подвійного зв'язку або до двох одинарних зв'язків.

10 В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування пацієнта, що страждає від подагри, гіперурикемії, простатиту, запального захворювання кишечника, подовження інтервалу QT, інфаркту міокарда, гіпертрофії серця, гіпертензії, нирковокам'яної хвороби, ниркової недостатності, хронічного захворювання нирок, метаболічного синдрому, цукрового діабету, діабетичної нефропатії або застійної серцевої недостатності і потребує їх лікування. Спосіб включає стадію введення суб'єкту, що страждає від подагри, гіперурикемії,
15 простатиту, запального захворювання кишечника, подовження інтервалу QT, інфаркту міокарда, гіпертрофії серця, гіпертензії, нирковокам'яної хвороби, ниркової недостатності, хронічного захворювання нирок, метаболічного синдрому, діабету, діабетичної нефропатії або застійної серцевої недостатності і потребує їх лікування, терапевтично ефективної кількості описаної вище дозованої форми з модифікованим вивільненням, яка містить щонайменше один інгібітор ксантиноксидоредуктази або щонайменше один інгібітор ксантиноксидази.
20

У ще одному варіанті даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить інгібітор ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятну сіль або щонайменше один інгібітор ксантиноксидази або його фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний полімер, де фармацевтична композиція включає щонайменше
25 одне з наступного: негайне вивільнення компонента, відстрочене вивільнення компонента і/або контрольоване вивільнення компонента. Прикладами інгібіторів ксантиноксидоредуктази, які можуть бути включені у фармацевтичну композицію, включають усі вказані вище. Прикладом інгібітору ксантиноксидази є оксипуринол або алопуринол. Крім того, компонент негайного вивільнення, компонент відстроченого вивільнення і/або компонент контрольованого вивільнення може містити одну або декілька гранул з різними профілями вивільнення. Гранули з негайним вивільненням вивільняють інгібітор ксантиноксидоредуктази відразу після прийому, гранули з відстроченим вивільненням вивільняють інгібітор ксантиноксидоредуктази під впливом внутрішнього середовища зі специфічним рівнем pH, і гранули з контрольованим вивільненням вивільняють інгібітор ксантиноксидоредуктази протягом тривалого періоду часу, у
35 порівнянні з гранулами з негайним вивільненням. Різні гранули включають інертне ядро, покрите сполукою інгібітору ксантиноксидоредуктази й одним або більше шарами фармацевтичного прийняттого полімеру.

У додатковому варіанті здійснення винаходу дане розкриття охоплює єдину фармацевтичну композицію, яка включає як гранули з негайним вивільненням, так і гранули з відстроченим вивільненням, розчинні при значеннях pH, які більше або дорівнюють 6,8. Фармацевтична композиція цього варіанта здійснення включає гранули інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази з негайним вивільненням у кількості від приблизно 20 % до приблизно 40 % (мас./мас.) від загальної маси композиції, гранули інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази з відстроченим вивільненням, що вивільняються при досягненні значення pH 6,8, у кількості від приблизно 60 % до приблизно 80 % (мас./мас.) від загальної маси композиції. Наприклад, в одному аспекті фармацевтична композиція включає гранули інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази з негайним вивільненням у кількості приблизно 20 % (мас./мас.) від загальної маси композиції, гранули інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази з відстроченим вивільненням, що вивільняються при досягненні значення pH 6,8, у кількості приблизно 80 % (мас./мас.) від загальної маси композиції. У ще одному аспекті фармацевтична композиція включає гранули інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази з негайним вивільненням у кількості приблизно 25 % (мас./мас.) від загальної маси композиції, гранули інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази з відстроченим вивільненням, що вивільняються при досягненні значення pH 6,8, у кількості приблизно 75 % (мас./мас.) від загальної маси композиції. У ще одному аспекті фармацевтична композиція включає гранули інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази з негайним вивільненням у кількості приблизно 30 % (мас./мас.) від загальної маси композиції, гранули інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази з відстроченим вивільненням, що вивільняються при досягненні значення pH 6,8, у кількості приблизно 70 % (мас./мас.) від
60

загальної маси композиції. У ще одному аспекті фармацевтична композиція включає гранули інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази з негайним вивільненням у кількості приблизно 40 % (мас./мас.) від загальної маси композиції, гранули інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази з відстроченим вивільненням, що вивільняються при досягненні значення pH 6,8, у кількості приблизно 60 % (мас./мас.) від загальної маси композиції.

У ще одному варіанті здійснення даного розкриття фармацевтична дозована форма охоплює окрему фармацевтичну композицію, у яку включені гранули з негайним вивільненням, гранули з відстроченим вивільненням, розчинні при значеннях pH, які більше або дорівнюють 6,0, і гранули з відстроченим вивільненням, розчинні при досягненні значень pH, які більше або дорівнюють 6,8. Фармацевтична композиція цього варіанта здійснення включає гранули інгібітору ксантиноксидоредуктази з негайним вивільненням у кількості від приблизно 25 % до приблизно 35 % (мас./мас.) від загальної маси композиції, гранули інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази з відстроченим вивільненням, що вивільняються при досягненні значення pH 6,0, у кількості від приблизно 25 % до приблизно 35 % (мас./мас.) від загальної маси композиції, і гранули інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази з відстроченим вивільненням, що вивільняються при досягненні значення pH 6,8, у кількості від приблизно 35 % до приблизно 45 % (мас./мас.) від загальної маси композиції.

В іншому варіанті здійснення даного розкриття фармацевтична композиція охоплює єдину фармацевтичну композицію, у яку включені гранули з негайним вивільненням, гранули з відстроченим/контрольованим вивільненням, розчинні при значенні pH, яке щонайменше дорівнює 6,8, і контрольованим вивільненням через період часу приблизно чотири-шість годин. Фармацевтична композиція цього варіанта здійснення включає гранули інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази з негайним вивільненням у кількості в діапазоні від приблизно 20 % до приблизно 40 % (мас./мас.) від загальної маси композиції і гранули інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази з відстроченим/контрольованим вивільненням, які розчинні при значенні pH, яке більше або дорівнює 6,8, і надають пролонговане вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази через період від приблизно 4 годин до приблизно 6 годин, у кількості в діапазоні від приблизно 60 % до приблизно 80 % (мас./мас.) від загальної маси композиції.

У ще одному варіанті здійснення даного розкриття фармацевтична композиція охоплює окрему фармацевтичну композицію, у яку включені гранули з негайним вивільненням, гранули з контрольованим вивільненням, здатні вивільняти діючу речовину протягом від приблизно десяти до приблизно дванадцяти годин. Фармацевтична композиція цього варіанта здійснення загалом включає гранули інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази з негайним вивільненням у кількості в діапазоні від приблизно 10 % до приблизно 30 % (мас./мас.) від загальної маси композиції і гранули інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази з контрольованим вивільненням, які надають пролонговане вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази через період часу від приблизно 10 годин до приблизно 12 годин, у кількості в діапазоні від приблизно 70 % до приблизно 90 % (мас./мас.) від загальної маси композиції.

Створення вищеописаних варіантів втілень одержане як результат тривалого процесу розробки лікарських засобів. Первісне мультидозове, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе дослідження, проведене на дванадцятьох здорових випробуваних, було призначене для оцінки безпеки і максимально переносимої дози фебуксостату при пероральному введенні. Дослідження також було організоване для одержання й оцінки фармакокінетичних і фармакодинамічних профілів множинних денних пероральних доз у діапазоні доз і режимів, у тому числі прийом один раз на день і прийом два рази на день. В результаті цього дослідження була одержана цінна фармакокінетична і фармакодинамічна інформація, яка стосується біодоступності фебуксостату *in vivo*. Результати цього дослідження були опубліковані в статті: Reza Khosravan et al., Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Febuxostat, a Non-Purine Selective Inhibitor of Xanthine Oxidase, in a Dose Escalation Study in Healthy Subjects, Clinical Pharmacokinetics, 2006:45 (8):821-841. Зокрема, фармакокінетичні параметри дослідження, обговорювані на стор. 829 статті, наведені в даному документі в таблиці 1 прикладу 1.

На фазі 1 мультидозового, рандомізованого, плацебо-контрольованого, подвійного сліпого, одноцентрового, мультилокалізованого дослідження, що включає фебуксостат з підвищенням дози, у здорових суб'єктів вивчали фармакокінетику і фармакодинаміку фебуксостату. У цьому дослідженні пероральна доза фебуксостату з негайним вивільненням (інгібітор

ксантиноксидоредуктази) варіювала від 10 мг один раз на день до 240 мг один раз на день (далі позначено як "QD") і 30 мг два рази на день (далі позначено як "BID"). У цьому дослідженні було встановлено, що доза 30 мг фебуксостату, яка вводиться двічі на день (у загальній дозі 60 мг на день), була так само ефективна в зниженні рівня сечової кислоти, як доза фебуксостату 120 мг, яка вводиться один раз на день. З огляду на ці результати, було встановлено, що для підтримання рівнів вищевказаних ліків мінімальна концентрація має вирішальне значення для поліпшеного зниження рівня сечової кислоти. У ході подальших досліджень і збору фармакокінетичних даних було встановлено, що підтримання концентрацій фебуксостату *in vivo* на рівні або вище 100 нг/мл (0,1 мкг/мл) приводило до інгібування сечової кислоти на рівні 80 % або більше. У зв'язку з цим несподіваним відкриттям автори розробили препарат фебуксостату пролонгованого вивільнення, ефективного протягом максимального часу, що забезпечує концентрацію фебуксостату вище мінімальної критичної концентрації, що дорівнює 100 нг/мл (0,1 мкг/мл).

Фармакокінетичні дані, одержані в вказаних вище клінічних випробуваннях, згодом були використані для оцінки профілів у плазмі для різних препаратів фебуксостату, включаючи матричні таблетки пролонгованого вивільнення, препарати фебуксостату з двостадійним вивільненням і препарати фебуксостату з тристадійним вивільненням. Дані оцінок по вивільненню препаратів були основані на матричних формах препаратів, що включають один або декілька полімерів, і оцінні дані для препаратів із двостадійним і тристадійним вивільненням були основані на формах препаратів, що включають два або більше типів гранул з різними профілями вивільнення. Ця інформація і методологія обговорюється в прикладі 2. Крім того, як частина процесу дослідження препаратів фебуксостату пролонгованого вивільнення, різні області всмоктування були досліджені для визначення оптимальних фізіологічних областей всмоктування препарату фебуксостату пролонгованого вивільнення. На початку доклінічних досліджень всмоктування фебуксостату в різних областях шлунково-кишкового тракту було вивчене на щурах. Тестування на щурячій моделі показало, що всмоктування фебуксостату в області товстої кишки було дуже поганим. З метою розробки лікарської форми, яка забезпечить бажаний профіль концентрації в плазмі в часі, вивчення областей всмоктування було проведене на людях. Ці дані і методологія збирання інформації містяться в прикладі 3. Дані, що стосуються області всмоктування, несподівано показали, що всмоктування фебуксостату в товстій кишці склало приблизно тільки 40 % у порівнянні з профілем всмоктування для контрольного препарату з негайним вивільненням у проксимальному і дистальному відділах кишечника, що виявилось суттєво більшим, ніж це можна було б очікувати з даних, одержаних на щурах.

Автори, у світлі цих несподіваних експериментальних даних, почали розробку препарату фебуксостату з пролонгованим вивільненням, який мінімізує дію фебуксостату в товстій кишці і максимізує дію фебуксостату в інших областях, у тому числі в шлунку й у проксимальному і дистальному відділах кишечника. Були розроблені нові препарати фебуксостату шляхом створення препаратів з компонентами негайного вивільнення, компонентами з відстроченим вивільненням залежно від рівнів pH і компонентами з безупинним вивільненням, основаними на профілі вивільнення протягом тривалого періоду часу. Конкретні препарати описані в прикладах 4-9. Потім нові препарати фебуксостату були протестовані в моделі на собаках, як описано в прикладі 10. Результати тестування в моделі на собаках були очікуваними, приймаючи до уваги добре відомі обмеження фармакокінетичних випробувань у моделі на собаках. Незважаючи на обмеження відносно довжини шлунково-кишкового тракту собаки, препарати з відстроченим вивільненням (тобто залежним від pH) продемонстрували поліпшені фармакокінетичні параметри в порівнянні з референсним препаратом фебуксостату з негайним вивільненням. Ці препарати потім були протестовані на людях в однокіловому дослідженні, як описано в прикладі 11.

Конкретні параметри й обсяг домагань відносно препаратів фебуксостату пролонгованого вивільнення більш детально розкриті в докладному описі.

Короткий опис креслень

На фігурі 1 показаний часовий профіль для середніх концентрацій фебуксостату в плазмі для декількох препаратів, що містять 80 мг фебуксостату, виготовлених для вивільнення фебуксостату в різних частинах шлунково-кишкового тракту. Зокрема, на фігурі 1 показані середні концентрації фебуксостату в плазмі в часі для дозованої форми, призначеної для негайного вивільнення фебуксостату в шлунку, у проксимальному відділі тонкого кишечника, у дистальному відділі тонкого кишечника й у товстій кишці.

На фігурі 2 показане моделювання часового профілю концентрації фебуксостату для дозованої форми, що містить 80 мг препарату фебуксостату з 3-стадійним вивільненням, де

30 % дози фебуксостату вивільняється негайно (у момент часу = 0 годин, тобто стадія вивільнення 1), 30 % дози фебуксостату вивільняється через 5 годин (тобто стадія вивільнення 2) і 40 % дози фебуксостату вивільняється через 10 годин (тобто стадія вивільнення 3). Модельні дані були розраховані з використанням параметрів, одержаних з даних по ділянках поглинання, вказаних і обговорених у прикладі 3.

На фігурі 3 показане моделювання часового профілю концентрації фебуксостату для дозованої форми, що містить 80 мг препарату фебуксостату з 2-стадійним вивільненням, де 20 % дози фебуксостату вивільняється негайно (у момент часу = 0 годин, тобто стадія вивільнення 1), 75 % дози фебуксостату вивільняється через 5 годин і 5 % препарату фебуксостату вивільняється в товстій кишці через 10 годин (вивільнення на 5 годин і 10 годин, разом складають стадію вивільнення 2). Модельні дані були розраховані з використанням параметрів, одержаних з даних по ділянках поглинання, вказаних і обговорених у прикладі 3.

На фігурі 4 показане моделювання часового профілю концентрації фебуксостату для дозованої форми, що містить 80 мг препарату фебуксостату пролонгованого вивільнення (ER), де 90 % дози фебуксостату поглинається протягом 6 годин після прийому препарату, а інші 10 % дози фебуксостату поглинаються в товстій кишці. Модельні дані були розраховані з використанням параметрів, одержаних з даних по ділянках поглинання, вказаних і обговорених у прикладі 3.

На фігурі 5 показана таблиця з описом складу восьми матричних таблетованих препаратів фебуксостату з модифікованим вивільненням.

На фігурі 6 показані профілі розчинення в часі восьми різних матричних таблетованих препаратів фебуксостату з модифікованим вивільненням. Зокрема, профілі розчинення були одержані шляхом розчинення 50 мг матричних таблетованих препаратів фебуксостату з модифікованим вивільненням у розчині з рН 6,8 і в присутності 0,5М фосфатного буфера.

На фігурі 7 показаний часовий профіль концентрації фебуксостату в плазмі для декількох дозованих форм із модифікованим вивільненням, як описано в прикладі 10, при випробуванні в моделі на собаках.

На фігурах 8А і 8В показаний часовий профіль середньої концентрації фебуксостату в плазмі (у лінійній і напівлогарифмічній формі) після перорального введення однієї 80 мг дози 4 препаратів фебуксостату пролонгованого вивільнення і препарату негайного вивільнення (IR), як описано в прикладі 11. На фігурах 8А і 8В препаратами є наступні:

препарат А (референсний): таблетка IR фебуксостату (ULORIC) 80 мг;

препарат В (тестований): капсула прототипу фебуксостату (80 мг) із двостадійним вивільненням (TMX-67, XR препарат В);

препарат С (тестований): капсула прототипу фебуксостату (80 мг) із тристадійним вивільненням (TMX-67, XR препарат С);

препарат D (тестований): капсула з комбінацією фебуксостату (80 мг) багатостадійного і безупинного вивільнення (TMX-67, препарат D);

препарат Е (тестований): капсула прототипу фебуксостату (80 мг) з безупинним вивільненням (TMX-67, XR препарат Е).

На фігурі 9 показано, як профіль розчинення препаратів, описаних у прикладі 12, може варіювати залежно від співвідношення ацетату целюлози і поліетиленгліколю (PEG).

На фігурі 10 показано, що препарат, описаний у прикладі 12, може бути покритий шаром ліків (фебуксостат) з негайним вивільненням для того, щоб подолати затримку в часі.

На фігурі 11 показано, що препарати з множини частинок, описані в прикладі 12, можуть бути одержані для того, щоб мати бажані характеристики вивільнення за рахунок варіювання кількості етилцелюлозного покриття, що міститься на вказаних препаратах.

Докладний опис винаходу

I. Визначення

Заголовки підрозділів, використовувані в цьому розділі, і всі розкриття, наведені тут, не призначені для обмеження.

Як тут використовується, форми в однині включають множину, якщо контекст явно не вказує інше. При указанні тут числових діапазонів, кожне проміжне числове значення, вказане усередині них, охоплюється з тим же ступенем точності. Наприклад, для діапазону 6-9, числа 7 і 8 охоплюються на доповнення до значень 6 і 9, а для діапазону 6,0-7,0, числа 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 і 7,0 охоплюються в явному вигляді.

Як тут використовується, термін "приблизно" використовується як синонім терміна "зразково". Як ілюстрацію, використання терміна "приблизно" означає, що значення дещо виходять за межі вказаних значень, а саме плюс або мінус 10 %. Таким чином, обсягом формули винаходу охоплюються дози з указанням умови "зразково" або "приблизно".

Як тут використовується, термін "AUC" стосується площі під кривою залежності концентрації активного агента в плазмі від часу, що розраховується по формулі трапецій. Термін "AUC_t" означає площу під кривою залежності концентрації в плазмі від часу за період від 0 до 120 годин після введення, виражену в одиницях нг-год./мл, визначену за допомогою правила трапецій. Термін "AUC_∞" означає площу під кривою залежності концентрації в плазмі від часу, від моменту часу 0 до нескінченності. AUC_∞ розраховується як $AUC_t + LMT/(-\beta)$, де "LMT" являє собою останню вимірювану концентрацію в плазмі, і β являє собою константу швидкості елімінації на кінцевій фазі. Якщо не вказане інше, вказуване значення AUC є центральним значенням AUC. "Центральне значення" AUC є середнім значенням AUC \pm стандартне відхилення.

Терміни "введення", "вводити" або "прийом" стосуються будь-яких способів надання суб'єкту або пацієнту лікарських засобів (таких як інгібітор ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятна сіль). Шляхи введення можуть бути реалізовані за допомогою будь-яких засобів, відомих фахівцям у даній галузі. Такі засоби охоплюють, без обмеження, перерахованими, пероральний, букальний, внутрішньовенний, підшкірний, внутрішньом'язовий, трансдермальний, інгаляційний шлях введення і тому подібне.

Термін "активний агент", використовуваний тут, стосується (1) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі або (2) інгібітору ксантиноксидази або його фармацевтично прийнятної солі. Терміни "активний агент" і "лікарська речовина" використовуються тут взаємозамінно. Стан активного агента у твердій формі, використовуваного при виготовленні дозованих форм із модифікованим вивільненням за даним винаходом, не є критичним. Наприклад, активна речовина, використовувана при виготовленні дозованих форм із модифікованим вивільненням за даним винаходом, може бути аморфною або кристалічною. Підсумкова дозована форма містить щонайменше детектовану кількість активного агента в кристалічній формі. Кристалічну природу активного агента можна знайти за допомогою аналізу дифракції рентгенівських променів на порошок, диференціальної скануючої калориметрії або будь-яких інших методів, відомих у даній галузі.

Термін "C_{max}" стосується максимальної спостережуваної в плазмі концентрації інгібітору ксантиноксидоредуктази або його солі, одержуваної при прийомі дозованих форм даного винаходу. Якщо не вказане інше, наведене значення C_{max} є центральним значенням C_{max}. "Центральне значення" C_{max} є середнім значенням C_{max} \pm стандартне відхилення.

Як тут використовується, термін "відстрочене вивільнення" стосується типу модифікованого вивільнення, де дозована лікарська форма має часову затримку між пероральним прийомом дозованої лікарської форми і вивільненням лікарської речовини з вказаної дозованої форми. Багатостадійні системи вивільнення (також відомі як системи з "імпульсним вивільненням лікарської речовини") і використання ентросолюбільних покриттів, що добре відомі фахівцям у даній галузі, наведені як приклади механізмів відстроченого вивільнення. Як правило, дозовані форми з відстроченим вивільненням вивільняють невелику кількість або не вивільняють ніякої активної сполуки протягом заданого періоду часу або доти, поки задана умова, така як вплив визначеного рівня pH, не буде виконана, і тоді вивільнення активної сполуки відбувається негайно.

Як тут використовується, термін "відстрочене контрольоване вивільнення" стосується типу модифікованого вивільнення, де дозована лікарська форма має пролонговане вивільнення лікарської речовини протягом установленого періоду часу, з неініційованим вивільненням, з деяким часом затримки, після прийому дозованої форми. Як правило, дозована форма з "відстроченим контрольованим вивільненням" вивільняє невелику кількість або не вивільняє ніякої активної сполуки протягом заданого періоду часу або доти, поки задана умова, така як вплив визначеного рівня pH, не буде виконана, і тоді вивільнення активної сполуки відбувається протягом тривалого додаткового періоду часу.

Термін "дозована форма" стосується будь-яких твердих об'єктів, напівтвердої або рідкої композиції, призначених для розміщення в них конкретної, попередньо визначеної кількості (тобто дози) визначеного активного агента. Придатні дозовані форми можуть бути фармацевтичними системами для доставки лікарських засобів, у тому числі для перорального прийому, букального введення, ректального введення, для місцевої доставки або для черезслизової доставки, або у вигляді підшкірних імплантатів або інших імплантованих систем доставки ліків і тому подібне. Переважно, дозовані форми даного винаходу вважаються твердими, однак вони можуть містити рідкий або напівтвердий компонент. Більш переважно, щоб дозована форма являла собою пероральну систему доставки активної речовини в шлунково-кишковий тракт пацієнта. Дозована форма за даним винаходом демонструє модифіковане вивільнення активної речовини.

Під "ефективною кількістю" або "терапевтично ефективною кількістю" активного агента мається на увазі нетоксична, але достатня кількість активного агента, для забезпечення бажаного ефекту. Кількість активного агента, яка є "ефективною", буде варіюватися від суб'єкта до суб'єкта, залежно від віку і загального стану індивідуума, конкретного активного агента або агентів і тому подібного. Таким чином, не завжди можливо визначити точну "ефективну кількість". Проте, відповідна "ефективна кількість" у кожному конкретному випадку може бути визначена фахівцем у даній галузі з використанням звичайних експериментів.

Як тут використовується, термін "пролонговане вивільнення" стосується лікарського препарату, який забезпечує поступове вивільнення препарату протягом тривалого періоду часу. Термін "контрольоване" вивільнення стосується типу препарату з тривалим вивільненням, у якому поступове вивільнення ліків контролюються або керується протягом визначеного тривалого періоду часу.

Термін "негайне вивільнення" використовується в його звичайному розумінні для позначення дозованої форми, яка забезпечує вивільнення активного агента відразу ж після введення ліків.

Як тут використовується, термін "модифікований" стосується лікарської речовини, що містить препарат, у якому вивільнення лікарської речовини відбувається не відразу (див., наприклад, Guidance for Industry SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution, Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research ("CDER"), September 1997 CMC 8, page 34, включено посиланням). Для модифікованого препарату, дозованої форми з модифікованим вивільненням або модифікованої дозованої форми введення вказаного препарату або дозованої форми не приводить до негайного вивільнення лікарської речовини або активного агента в області поглинання. Цей термін використовується як синонім терміна "не негайне вивільнення", як визначено в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995). Як тут використовується, термін "модифіковане вивільнення" включає в себе тривале або контрольоване вивільнення, відстрочене вивільнення й відсрочене-контрольоване вивільнення.

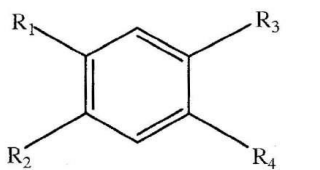
Термін "фармацевтично прийнятний", наприклад, при указанні "фармацевтично прийнятний ексципієнт" або "фармацевтично прийнятна добавка", означає матеріал, що не є біологічно небезпечним або небезпечним іншим чином, тобто матеріал може бути включений у фармацевтичну композицію, яку вводять пацієнту, не викликаючи небезпечних біологічних ефектів.

Термін "суб'єкт" стосується тварини, переважно ссавця, включаючи людину, або який не належить до людини. Терміни "пацієнт" і "суб'єкт" можуть бути використані взаємозамінно. Термін "лікування" стосується зменшення тяжкості і/або частоти симптомів, усунення симптомів і/або основної причини, профілактики появи симптомів і/або їх причини і полегшення або відновлення ушкоджень. Так, наприклад, "лікування" пацієнта включає як профілактику конкретного порушення або несприятливих фізіологічних подій у сприйнятливої людини, так і клінічне лікування окремих симптомів інгібуванням або шляхом регресії розладу або захворювання.

Як тут використовується, термін "ксантиноксидоредуктаза" стосується щонайменше однієї з форм ферменту ксантиноксидоредуктази, а саме ксантиноксидази і/або ксантиндегідрогенази.

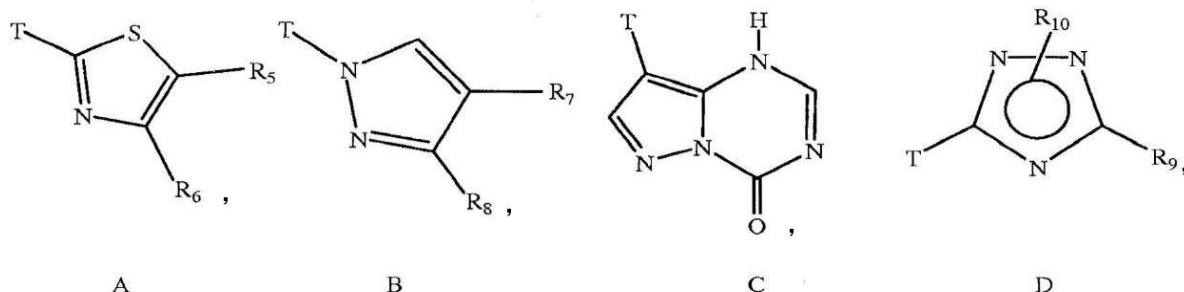
Як використовується тут, вираз "інгібітор ксантиноксидоредуктази" стосується будь-якої сполуки, яка (1) є інгібітором ксантиноксидоредуктази, такої як, але не обмежуючись, ксантиноксидаза, і (2) хімічно не містить пуринове кільце у своїй структурі (тобто є "непуриновою"). Вираз "інгібітор ксантиноксидоредуктази", як визначено тут, також охоплює метаболіти, поліморфи, сольвати і проліки таких сполук, у тому числі метаболіти, поліморфи, сольвати і проліки сполук, описаних у формулі I і у формулі II нижче. Приклади інгібіторів ксантиноксидоредуктази включають, але не обмежуються перерахованими, 2-[4-(2-карбоксипропокс)-3-ціанофеніл]-4-метил-5-тіазолкарбонову кислоту і сполуки, що мають наступні формулу I або формулу II.

Сполуки формули I:



де R_1 і R_2 , незалежно один від одного, являють собою водень, гідроксильну групу, групу COOH , незаміщену або заміщену $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкільну групу, незаміщену або заміщену $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкоксигрупу, незаміщений або заміщений гідроксіалкокси, фенілсульфінільну групу або групу ціано ($-\text{CN}$);

5 де R_3 і R_4 , незалежно один від одного, являють собою водень або A, B, C або D, як показано нижче:



де T з'єднує або прикріплює A, B, C або D до ароматичного кільця, показаного вище, по R_1 , R_2 , R_3 або R_4 ;

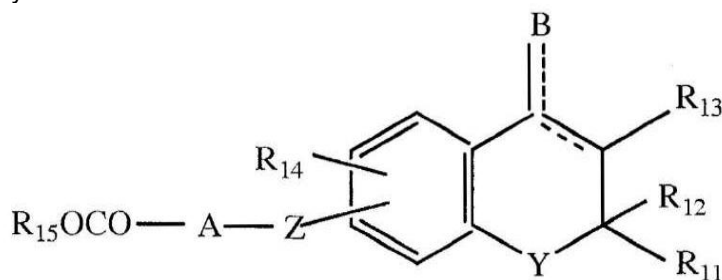
10 де R_5 і R_6 , незалежно один від одного, являють собою водень, гідроксильну групу, групу COOH , незаміщену або заміщену $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкільну групу, незаміщену або заміщену $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкоксигрупу, незаміщений або заміщений гідроксіалкокси, COO -глюкуронід або COO -сульфат;

де R_7 і R_8 , незалежно один від одного, являють собою водень, гідроксильну групу, групу COOH , незаміщену або заміщену $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкільну групу, незаміщену або заміщену $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкоксигрупу, незаміщений або заміщений гідроксіалкокси, COO -глюкуронід або COO -сульфат;

15 де R_9 являє собою незаміщену піридинільну групу або заміщену піридинільну групу; і

де R_{10} являє собою водень або нижчу алкільну групу, нижчу алкільну групу, заміщену півалоїлоксигрупою, і в кожному випадку R_{10} зв'язаний з одним з атомів азоту в 1,2,4-триазольному кільці, як показано вище у формулі I.

20 Сполуки формули II:



де R_{11} і R_{12} , незалежно один від одного, являють собою водень, заміщену або незаміщену нижчу алкільну групу, заміщений або незаміщений феніл (заміщений феніл у цій формулі II означає феніл, заміщений галогеном або нижчим алкілом і тому подібне; приклади включають, але не обмежуються перерахованим, п-толіл і п-хлорфеніл), або R_{11} і R_{12} можуть разом утворювати від чотири- до восьмичленне вуглецеве кільце разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані;

де R_{13} являє собою водень або заміщену або незаміщену нижчу алкільну групу;

30 де R_{14} являє собою один або два радикали, вибрані із групи, що складається з водню, галогену, нітрогрупи, заміщеної або незаміщеної нижчої алкільної групи, заміщеного або незаміщеного фенілу (заміщений феніл у цій формулі II означає феніл, заміщений галогеном або нижчим алкілом і тому подібне; приклади включають, але не обмежуються перерахованим, п-толіл і п-хлорфеніл), $-\text{OR}_{16}$ і $-\text{SO}_2\text{NR}_{17}\text{R}_{17'}$, де R_{16} являє собою водень, заміщений або незаміщений нижчий алкіл, фенілзаміщений нижчий алкіл, карбоксиметил або його складний ефір, гідроксietил або його простий ефір або аліл; R_{17} і $R_{17'}$, незалежно один від одного, являють собою водень або заміщений або незаміщений нижчий алкіл;

де R_{15} являє собою водень або фармацевтично активну ефіроутворюючу групу;

де A являє собою нерозгалужений або розгалужений вуглеводневий радикал, що має від одного до п'яти атомів вуглецю;

40 де B являє собою галоген, кисень або етилендитіо;

де Y являє собою кисень, сірку, азот або заміщений азот;

де Z являє собою кисень, азот або заміщений азот; і

пунктирна лінія стосується або простого зв'язку, подвійного зв'язку, або двох одинарних зв'язків (наприклад, коли В являє собою етилендитіо, пунктирна лінія, показана в структурі кільця, може бути двома одинарними зв'язками).

5 Як тут використовується, термін "нижчий(і) алкіл(и)" стосується C_1 - C_7 -алкільної групи, що включає, у тому числі, але не обмежуючись перерахованим, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, гексил, гептил і тому подібне.

10 Як тут використовується, термін "нижчий алкокси" стосується груп, утворених зв'язуванням нижчої алкільної групи з атомом кисню, у тому числі, але не обмежуючись перерахованим, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, пентокси, гексокси, гептокси і тому подібне.

Як тут використовується, термін "нижча алкілтіогрупа" стосується груп, утворених зв'язуванням нижчого алкілу з атомом сірки.

Як тут використовується, термін "галоген" стосується фтору, хлору, бромі і йоду.

15 Як тут використовується, термін "заміщений піридил" стосується піридильної групи, що може бути заміщена галогеном, ціаногрупою, нижчим алкілом, нижчим алкокси або нижчою алкілтіогрупою.

Як тут використовується, термін "чотири-восьмичленні вуглецеві кільця" стосується циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, циклооктилу і тому подібного.

20 Як використовується тут, вираз "фармацевтично активна ефіроутворююча група" стосується групи, що зв'язується з карбоксильною групою через ефірний зв'язок. Такі ефіроутворюючі групи можуть бути вибрані з карбоксизахисних груп, звичайно використовуваних для одержання фармацевтично активних речовин, особливо проліків. Для цілей даного винаходу, вказана група повинна бути вибрана з тих, котрі здатні зв'язуватися зі сполуками, що мають структуру формули II, де R_{15} являє собою водень, зв'язаний через ефірний зв'язок. Одержані ефіри є ефективними для підвищення стабільності, розчинності і поглинання в шлунково-кишковому тракті відповідних неетерифікованих форм вказаних сполук, що мають структуру формули II, а також продовжують їх ефективні рівні в крові. Крім того, ефірний зв'язок може легко розщеплюватися при рН рідини організму або під ферментативним впливом в умовах *in vivo* для того, щоб забезпечити біологічно активну форму сполуки формули II. Переважні

30 фармацевтично активні ефіроутворюючі групи включають, але не обмежуються перерахованими, 1-(кисеньзаміщені)- C_2 - C_{15} -алкільні групи, наприклад нерозгалужені, розгалужені, кільцеві або частково кільцеві алканойлоксіалкільні групи, такі як ацетоксиметил, ацетоксіетил, пропінілоксиметил, півалоїлоксиметил, півалоїлоксіетил, циклогексанацетоксіетил, циклогексанкарбонілоксіциклогексилметил і тому подібне, C_3 - C_{15} -

35 алкоксикарбонілоксіалкільні групи, такі як етоксикарбонілоксіетил, ізопропоксикарбонілоксиметил, ізопропоксикарбонілоксипропіл, трет-бутоксикарбонілоксіетил, ізопентилоксикарбонілоксипропіл, циклогексиксоксикарбонілоксіетил, циклогексилметоксикарбонілоксіетил, борнілоксикарбонілоксіізопропіл і тому подібне, C_2 - C_8 -алкоксіалкілі, такі як метоксиметил, метоксіетил і тому подібне, C_4 - C_8 -2-оксициклоалкілі, такі як тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл і тому подібне, заміщені C_8 - C_{12} -аралкілі, наприклад фенацил, фталідил і тому подібне, C_6 - C_{12} -арил, наприклад фенілксиліл, інданіл і тому подібне, C_2 - C_{12} -алкеніл, наприклад аліл, (2-оксо-1,3-діоксоліл)метил і тому подібне, і [4,5-дигідро-4-оксо-1Н-піразол[3,4-*d*]піримідин-1-іл]метил і тому подібне.

45 У R_{16} у формулі II термін "ефір", використовуваний у фразі "ефір карбоксиметилу", стосується нижчого алкільного ефіру, такого як метиловий або етиловий ефір, а термін "ефір", використовуваний у фразі "ефір гідроксіетилу", означає ефір, що утворюється шляхом заміщення атома водню гідроксильної групи в гідроксіетильній групі аліфатичною або ароматичною алкільною групою, такою як бензил.

50 Карбоксизахисні групи можуть бути заміщені різними способами. Приклади замісників включають атом галогену, алкільні групи, алкоксигрупи, алкілтіогрупи і карбоксильні групи.

Як тут використовується, термін "прямий або розгалужений вуглеводневий радикал" у визначенні значення А в формулі II, вище, стосується метилену, етилену, пропілену, метилметилену або ізопропілену.

55 Як тут використовується, замісником "заміщеного азоту" у визначенні значень Y і Z у формулі II, вище, є водень, нижчий алкіл або ацил.

Як тут використовується, термін "фенілзаміщений нижчий алкіл" стосується нижчої алкільної групи, заміщеної фенілом, такої як бензил, фенетил або фенілпропіл.

60 Як тут використовується, термін "проліки" стосується похідних сполуки, представлених в описаних вище формулі I і формулі II, які мають хімічно або метаболічно розщеплювані групи і які за рахунок сольволізу або у фізіологічних умовах стають сполуками, що є фармакологічно

активними в умовах *in vivo*. Ефіри карбонових кислот являють приклад проліків, які можна використовувати в дозованих формах даного винаходу. Метилкові ефіри проліків можуть бути одержані реакцією сполуки, що має описану вище формулу, у середовищі, такому як метанол, з кислотним або основним каталізатором етерифікації (наприклад, NaOH, H₂SO₄). Етилові ефіри проліків готують аналогічним чином з використанням етанолу замість метанолу.

Прикладами сполук, що мають вищевказану формулу I, є: 2-[3-ціано-4-(2-метилпропокси)феніл]-4-метилтіазол-5-карбонова кислота (також відома як "фебуксостат"), 2-[3-ціано-4-(3-гідрокси-2-метилпропокси)феніл]-4-метил-5-тіазолкарбонова кислота, 2-[3-ціано-4-(2-гідрокси-2-метилпропокси)феніл]-4-метил-5-тіазолкарбонова кислота, 2-(3-ціано-4-гідроксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонова кислота, 2-[4-(2-карбоксипропокси)-3-ціанофеніл]-4-метил-5-тіазолкарбонова кислота, 1-(3-ціано-4-(2,2-диметилпропокси)феніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 1-[3-ціано-4-(2,2-диметилпропокси)феніл]-1H-піразол-4-карбонова кислота, піразоло[1,5-a]-1,3,5-триазин-4-(1H)-он, 8-[3-метокси-4-(фенілсульфініл)феніл]натрієва сіль (±) або 3-(2-метил-4-піридил)-5-ціано-4-ізобутоксифеніл)-1,2,4-тіазол.

Переважаючими сполуками, що мають вищевказану формулу I, є: 2-[3-ціано-4-(2-метилпропокси)феніл]-4-метилтіазол-5-карбонова кислота, 2-[3-ціано-4-(3-гідрокси-2-метилпропокси)феніл]-4-метил-5-тіазолкарбонова кислота, 2-[3-ціано-4-(2-гідрокси-2-метилпропокси)феніл]-4-метил-5-тіазолкарбонова кислота, 2-(3-ціано-4-гідроксифеніл)-4-метил-5-тіазолкарбонова кислота, 2-[4-(2-карбоксипропокси)-3-ціанофеніл]-4-метил-5-тіазолкарбонова кислота. Було також виявлене, що ці переважні сполуки в терапевтично ефективній кількості не впливають на активність у пацієнта будь-якого з наступних ферментів, включених у пуриновий і піримідиновий метаболізм: гуаніндезамінази, гіпоксантингуанін фосфорибозилтрансферази, фосфорилази пуринових нуклеотидів, оротату фосфорибозилтрансферази або оротидин-5-монофосфату декарбоксилази (наприклад, це означає, що вони не є "селективними" ні для одного з цих ферментів, що беруть участь у пуриновому і піримідиновому метаболізмі). Аналізи для визначення активності для кожного з описаних вище ферментів описані в Yasuhiro Takanо et al., *Life Sciences*, 76:1835-1847 (2005). Ці переважні сполуки також були згадані в літературі як непуринові селективні інгібітори ксантиноксидази (NP/SIXO).

Приклади сполук, що мають наведену вище формулу II, описані в патенті США № 5268386 і EP 0415566 A1, які включені в даний документ у повному обсязі.

За винятком піразоло[1,5-a]-1,3,5-триазин-4-(1H)-ону, 8-[3-метокси-4-(фенілсульфініл)феніл]натрієвої солі (±), способи одержання сполук, інгібуючих ксантиноксидоредуктазу, формул I і II для використання в способах даного винаходу, відомі в даній галузі й описані, наприклад, у патентах США №№ 5268386, 5614520, 6225474, 7074816 і EP 0415566 A1, і в публікації Ishibuchi S. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11:879-882 (2001), кожний з яких включений тут у вигляді посилання. Інші сполуки, інгібуючі ксантиноксидоредуктазу, можуть бути знайдені за допомогою ксантиноксидоредуктази і ксантину в аналізах для визначення таких сполук-кандидатів, інгібуючих конверсію ксантину в сечову кислоту. Такі аналізи добре відомі в даній галузі.

Піразоло[1,5-a]-1,3,5-триазин-4-(1H)-он, 8-[3-метокси-4-(фенілсульфініл)феніл]натрієва сіль (±), є доступним в Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd. (Токіо, Японія) і описаний в наступних публікаціях: Uematsu T. et al., "Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of a Novel Xanthine Oxidase Inhibitor, BOF-4272, in Healthy Volunteers, *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 270:453-459 (August 1994); Sato S. A Novel Xanthine Degydrogenase Inhibitor (BOF-4272). In *Purine and Pyrimidine Metabolism in Man*, Vol. VII, Part A, ed. By P.A. Harkness, pp.135-138, Plenum Press, New York. Піразоло[1,5-a]-1,3,5-триазин-4-(1H)-он, 8-[3-метокси-4-(фенілсульфініл)феніл]натрієва сіль (±), може бути одержаний за допомогою звичайних методів, відомих у даній галузі.

II. Дозовані форми

Даний винахід стосується твердих дозованих форм із модифікованим вивільненням, що містять щонайменше одну активну речовину. Зокрема, щонайменше одна активна речовина, що міститься у твердих дозованих формах з модифікованим вивільненням за даним винаходом, являє собою щонайменше один інгібітор ксантиноксидоредуктази або щонайменше один інгібітор ксантиноксидази.

Дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом можуть забезпечувати досягнення будь-якої однієї з декількох цілей. По-перше, дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, при введенні суб'єкту, що потребує лікування, забезпечують високий рівень ігнібування ксантиноксидоредуктази або ігнібування ксантиноксидази при максимальній спостережуваній концентрації у плазмі (зокрема C_{max}), яка суттєво нижче, ніж забезпечується дозованою формою з негайним вивільненням, яка містить щонайменше один

інгібітор ксантиноксидоредуктази (наприклад, дозована форма з негайним вивільненням, що містить 40 мг, 80 мг, 120 мг або 240 мг фебуксостату, яку вводять суб'єкту один раз на день), аналогічний або нижче, ніж досягається найбільш високими дозами інгібіторів ксантиноксидоредуктази на даний час (а саме на даний час дози (наприклад, 80 мг (у США) або 120 мг (Європа)) 2-[3-ціано-4-(2-метилпропокси)феніл]-4-метилтіазол-5-карбонової кислоти (яка також відома як фебуксостат)) або щонайменше одним інгібітором ксантиноксидази (наприклад, дозована форма з негайним вивільненням, що містить 300 мг алопуринолу, яку вводять суб'єкту один раз на день). По-друге, оскільки дозовані форми за даним винаходом забезпечують інгібування ксантиноксидоредуктази або інгібування ксантиноксидази протягом тривалих періодів часу (дозування), ці тверді дозовані форми можуть бути використані для лікування різних станів або захворювань, таких як, але не обмежуючись перерахованими, подагра, гіперурикемія, простатит, запальне захворювання кишечника, подовження інтервалу QT, інфаркт міокарда, гіпертрофія серця, гіпертензія, нирковокам'яна хвороба, ниркова недостатність, хронічне захворювання нирок, метаболічний синдром, діабет, діабетична нефропатія, застійна серцева недостатність і інші порушення. По-третє, дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом захищають пацієнтів, що одержують ці дозовані форми протягом усієї схеми лікування, від збільшення концентрації вільних радикалів кисню.

Для того, щоб одержати ці переваги, дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом повинні досягати визначеного фармакокінетичного профілю в порівнянні з дозованими формами з негайним вивільненням інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази.

В одному втіленні дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, які містять щонайменше один інгібітор ксантиноксидоредуктази, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, демонструють щонайменше два з наступного: (а) підтримання у пацієнта в плазмі крові концентрації інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл протягом від приблизно 5 годин до приблизно 24 годин, або (b) продукування у пацієнта максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в кількості від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,5 мкг/мл. В іншому втіленні дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, демонструють щонайменше два з наступного: (а) підтримання у пацієнта в плазмі крові концентрації інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл протягом від приблизно 5 годин до приблизно 24 годин, або (b) продукування у пацієнта максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в кількості від приблизно 2,0 мкг/мл до приблизно 1,0 мкг/мл. У ще одному втіленні дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, демонструють кожне з наступного: (а) підтримання у пацієнта в плазмі крові концентрації інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл протягом від приблизно 5 годин до приблизно 24 годин, і (b) продукування у пацієнта максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в кількості від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,5 мкг/мл.

Як уже згадувалося раніше в даному документі, дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, можуть підтримувати в плазмі крові пацієнта концентрацію інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл у період від приблизно 5 годин до приблизно 24 годин. Більш конкретно, дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, можуть підтримувати в плазмі крові пацієнта концентрацію інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл протягом приблизно 5 годин, приблизно 6 годин, приблизно 7 годин, приблизно 8 годин, приблизно 9 годин, приблизно 10 годин, приблизно 11 годин, приблизно 12 годин, приблизно 13 годин, приблизно 14 годин, приблизно 15 годин, приблизно 16 годин, приблизно 17 годин, приблизно 18 годин, приблизно 19 годин, приблизно 20 годин, приблизно 21 години, приблизно 22 годин, приблизно 23 годин або приблизно 24 годин.

Як уже згадувалося раніше в даному документі, дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, можуть продукувати у пацієнта максимальну концентрацію в плазмі (C_{max}) інгібітору

ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в кількості від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,5 мкг/мл (також як і будь-яку комбінацію діапазонів між цими значеннями, таку як, наприклад, від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,6 мкг/мл, від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,7 мкг/мл, від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,8 мкг/мл, від приблизно 2,4 мкг/мл до приблизно 0,5 мкг/мл, від приблизно 2,4 мкг/мл до приблизно 0,6 мкг/мл, від приблизно 2,3 мкг/мл до приблизно 0,5 мкг/мл, від приблизно 2,2 мкг/мл до приблизно 0,5 мкг/мл, від приблизно 2,1 мкг/мл до приблизно 0,5 мкг/мл, від приблизно 2,0 мкг/мл до приблизно 0,5 мкг/мл, від приблизно 2,0 мкг/мл до приблизно 1,0 мкг/мл, від приблизно 1,9 мкг/мл до приблизно 0,5 мкг/мл, від приблизно 1,9 мкг/мл до приблизно 1,0 мкг/мл, від приблизно 1,8 мкг/мл до приблизно 0,5 мкг/мл, від приблизно 1,8 мкг/мл до приблизно 1,0 мкг/мл, від приблизно 1,7 мкг/мл до приблизно 0,5 мкг/мл, від приблизно 1,7 мкг/мл до приблизно 1,7 мкг/мл до приблизно 0,6 мкг/мл, від приблизно 1,7 мкг/мл до приблизно 0,7 мкг/мл, від приблизно 1,7 мкг/мл до приблизно 0,8 мкг/мл, від приблизно 1,7 мкг/мл до приблизно 1,0 мкг/мл, від приблизно 1,6 мкг/мл до приблизно 0,5 мкг/мл, від приблизно 1,5 мкг/мл до приблизно 1,0 мкг/мл і т. д.). Більш конкретно, дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, можуть продукувати у пацієнта максимальну концентрацію в плазмі (C_{max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в кількості приблизно 2,5 мкг/мл, приблизно 2,4 мкг/мл, приблизно 2,3 мкг/мл, приблизно 2,2 мкг/мл, приблизно 2,1 мкг/мл, 2,0 мкг/мл, приблизно 1,9 мкг/мл, приблизно 1,8 мкг/мл, приблизно 1,7 мкг/мл, приблизно 1,6 мкг/мл, приблизно 1,5 мкг/мл, приблизно 1,4 мкг/мл, приблизно 1,3 мкг/мл, приблизно 1,2 мкг/мл, приблизно 1,1 мкг/мл, приблизно 1,0 мкг/мл, приблизно 0,9 мкг/мл, приблизно 0,8 мкг/мл, приблизно 0,7 мкг/мл, приблизно 0,6 мкг/мл або приблизно 0,5 мкг/мл.

Дозовані форми даного винаходу можуть містити від приблизно 5 мг до приблизно 240 мг щонайменше одного інгібітору ксантиноксидоредуктази. Більш конкретно, дозована форма може містити приблизно 5 мг, приблизно 6,25 мг, приблизно 10 мг, приблизно 20 мг, приблизно 25 мг, приблизно 30 мг, приблизно 40 мг, приблизно 50 мг, приблизно 60 мг, приблизно 70 мг, приблизно 75 мг, приблизно 80 мг, приблизно 90 мг, приблизно 100 мг, приблизно 110 мг, приблизно 120 мг, приблизно 130 мг, приблизно 140 мг, приблизно 150 мг, приблизно 160 мг, приблизно 170 мг, приблизно 180 мг, приблизно 190 мг, приблизно 200 мг, приблизно 210 мг, приблизно 220 мг, приблизно 230 мг або приблизно 240 мг щонайменше одного інгібітору ксантиноксидоредуктази.

В іншому втіленні дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, які містять щонайменше один інгібітор ксантиноксидоредуктази, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, демонструють щонайменше два з наступного: (а) підтримання у пацієнта в плазмі крові концентрації інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл у період від приблизно 5 годин до приблизно 16 годин, або (b) продукування у пацієнта максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в кількості від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,05 мкг/мл. У ще одному втіленні дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, демонструють щонайменше два з наступного: (а) підтримання у пацієнта в плазмі крові концентрації інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл у період від приблизно 5 годин до приблизно 16 годин, або (b) продукування у пацієнта максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в кількості від приблизно 2,0 мкг/мл до приблизно 0,075 мкг/мл. У ще одному втіленні дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, демонструють кожне з наступного: (а) підтримання у пацієнта в плазмі крові концентрації інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл у період від приблизно 5 годин до приблизно 16 годин, і (b) продукування у пацієнта максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в кількості від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,05 мкг/мл.

Як уже згадувалося раніше, дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, можуть підтримувати в плазмі крові пацієнта концентрацію інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл у період від приблизно 5 годин до приблизно 16 годин. Більш конкретно, дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, можуть

підтримувати в плазмі крові пацієнта концентрацію інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл протягом приблизно 5 годин, приблизно 6 годин, приблизно 7 годин, приблизно 8 годин, приблизно 9 годин, приблизно 10 годин, приблизно 11 годин, приблизно 12 годин, приблизно 13 годин, приблизно 14 годин, приблизно 15 годин або приблизно 16 годин.

[illegible]

[illegible]

мкг/мл, приблизно 0,073 мкг/мл, приблизно 0,072 мкг/мл, приблизно 0,071 мкг/мл, приблизно 0,070 мкг/мл, приблизно 0,069 мкг/мл, приблизно 0,068 мкг/мл, приблизно 0,067 мкг/мл, приблизно 0,066 мкг/мл, приблизно 0,065 мкг/мл, приблизно 0,064 мкг/мл, приблизно 0,063 мкг/мл, приблизно 0,062 мкг/мл, приблизно 0,061 мкг/мл, приблизно 0,060 мкг/мл, приблизно 0,059 мкг/мл, приблизно 0,058 мкг/мл, приблизно 0,057 мкг/мл, приблизно 0,056 мкг/мл, приблизно 0,055 мкг/мл, приблизно 0,054 мкг/мл, приблизно 0,053 мкг/мл, приблизно 0,052 мкг/мл, приблизно 0,051 мкг/мл або приблизно 0,050 мкг/мл.

Дозовані форми даного винаходу можуть містити від приблизно 5 мг до приблизно 240 мг щонайменше одного інгібітору ксантиноксидоредуктази. Більш конкретно, дозована форма може містити приблизно 5 мг, приблизно 6,25 мг, приблизно 10 мг, приблизно 20 мг, приблизно 25 мг, приблизно 30 мг, приблизно 40 мг, приблизно 50 мг, приблизно 60 мг, приблизно 70 мг, приблизно 75 мг, приблизно 80 мг, приблизно 90 мг, приблизно 100 мг, приблизно 110 мг, приблизно 120 мг, приблизно 130 мг, приблизно 140 мг, приблизно 150 мг, приблизно 160 мг, приблизно 170 мг, приблизно 180 мг, приблизно 190 мг, приблизно 200 мг, приблизно 210 мг, приблизно 220 мг, приблизно 230 мг або приблизно 240 мг щонайменше одного інгібітору ксантиноксидоредуктази.

У ще одному втіленні дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, які містять щонайменше один інгібітор ксантиноксидоредуктази, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, демонструють щонайменше два з наступного: (а) підтримання у пацієнта в плазмі крові концентрації інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл у період від приблизно 5 годин до приблизно 14 годин, або (b) продукування у пацієнта максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в кількості від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,90 мкг/мл. У ще одному втіленні дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, демонструють щонайменше два з наступного: (а) підтримання у пацієнта в плазмі крові концентрації інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл у період від приблизно 5 годин до приблизно 14 годин, або (b) продукування у пацієнта максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в кількості від приблизно 2,0 мкг/мл до приблизно 0,95 мкг/мл. У ще одному втіленні дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, демонструють кожне з наступного: (а) підтримання у пацієнта в плазмі крові концентрації інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл у період від приблизно 5 годин до приблизно 14 годин, і (b) продукування у пацієнта максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в кількості від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,90 мкг/мл.

Як уже згадувалося раніше в даному документі, дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, можуть підтримувати в плазмі крові пацієнта концентрацію інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл у період від приблизно 5 годин до приблизно 14 годин. Більш конкретно, дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, можуть підтримувати в плазмі крові пацієнта концентрацію інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі більше ніж приблизно 0,1 мкг/мл протягом приблизно 5 годин, приблизно 6 годин, приблизно 7 годин, приблизно 8 годин, приблизно 9 годин, приблизно 10 годин, приблизно 11 годин, приблизно 12 годин, приблизно 13 годин або приблизно 14 годин.

Крім того, як уже згадувалося раніше в даному документі, дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом, після перорального введення суб'єкту, що потребує лікування, можуть продукувати у пацієнта максимальну концентрацію в плазмі (C_{max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в кількості від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,090 мкг/мл (також як і будь-яку комбінацію діапазонів між цими значеннями, таку як, наприклад, від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,1 мкг/мл, від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,2 мкг/мл, від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,3 мкг/мл, від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,40 мкг/мл, від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,5 мкг/мл від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,6 мкг/мл, від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,7 мкг/мл, від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,8 мкг/мл, від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 0,9 мкг/мл, від приблизно 2,5 мкг/мл до приблизно 1,0

[illegible]

лікування, можуть продукувати у пацієнта максимальну концентрацію в плазмі (C_{\max}) інгібітору ксантиноксидоредуктази або його фармацевтично прийнятної солі в кількості 2,5 мкг/мл, приблизно 2,4 мкг/мл, приблизно 2,3 мкг/мл, приблизно 2,2 мкг/мл, приблизно 2,1 мкг/мл, приблизно 2,0 мкг/мл, приблизно 1,9 мкг/мл, приблизно 1,8 мкг/мл, приблизно 1,7 мкг/мл, приблизно 1,6 мкг/мл, приблизно 1,5 мкг/мл, приблизно 1,4 мкг/мл, приблизно 1,3 мкг/мл, приблизно 1,2 мкг/мл, приблизно 1,1 мкг/мл, приблизно 1,0 мкг/мл, приблизно 0,9 мкг/мл, приблизно 0,8 мкг/мл, приблизно 0,7 мкг/мл, приблизно 0,6 мкг/мл, приблизно 0,5 мкг/мл, приблизно 0,4 мкг/мл, приблизно 0,3 мкг/мл, приблизно 0,2 мкг/мл, приблизно 0,1 мкг/мл, приблизно 0,099 мкг/мл, приблизно 0,098 мкг/мл, приблизно 0,097 мкг/мл, приблизно 0,096 мкг/мл, приблизно 0,095 мкг/мл, приблизно 0,094 мкг/мл, приблизно 0,093 мкг/мл, приблизно 0,092 мкг/мл, приблизно 0,091 мкг/мл або приблизно 0,090 мкг/мл.

Дозовані форми даного винаходу можуть містити від приблизно 5 мг до приблизно 240 мг щонайменше одного інгібітору ксантиноксидоредуктази. Більш конкретно, дозована форма може містити приблизно 5 мг, приблизно 6,25 мг, приблизно 10 мг, приблизно 20 мг, приблизно 25 мг, приблизно 30 мг, приблизно 40 мг, приблизно 50 мг, приблизно 60 мг, приблизно 70 мг, приблизно 75 мг, приблизно 80 мг, приблизно 90 мг, приблизно 100 мг, приблизно 110 мг, приблизно 120 мг, приблизно 130 мг, приблизно 140 мг, приблизно 150 мг, приблизно 160 мг, приблизно 170 мг, приблизно 180 мг, приблизно 190 мг, приблизно 200 мг, приблизно 210 мг, приблизно 220 мг, приблизно 230 мг або приблизно 240 мг щонайменше одного інгібітору ксантиноксидоредуктази.

Способи визначення C_{\max} інгібіторів ксантиноксидоредуктази і концентрації інгібіторів ксантиноксидоредуктази в плазмі добре відомі в даній галузі. Для того, щоб визначити відсоток ігнібування ксантиноксидоредуктази, представленої в дозованій формі, може бути використане наступне рівняння:

Відсоток ігнібування ("% ігнібування") активності ксантиноксидоредуктази:

$$\% \text{ ігнібування ксантиноксидоредуктази} = 100 \frac{C \cdot f_u}{C \cdot f_u + K_i},$$

де C = концентрація інгібітору ксантиноксидоредуктази в плазмі крові ("XORI") у пацієнта,

f_u = вільна фракція XORI у плазмі, і

K_i = константа ігнібування ксантиноксидоредуктази XORI.

Концентрацію XORI у плазмі крові можна визначити за допомогою методів, відомих у даній галузі, таких як високоефективна рідинна хроматографія з флуоресцентною детекцією або тандемна високоефективна рідинна хроматографія з підтверджуючою мас-спектрометрією (див. Mayer M. et al., *American Journal of Therapeutics*, 12:22-34 (2005)). Значення f_u може бути визначене за допомогою аналізу зв'язування *in vitro* ^{14}C XORI при номінальній концентрації 1 мкг/мл з використанням методу рівноважного діалізу, що добре відомий у даній галузі. Наприклад, значення f_u для XORI, такого як фебуксостат, було визначене як $0,9 \pm 0,2$ у нормальних пацієнтів і як $1,2 \pm 0,2$ у пацієнтів з важкою нирковою недостатністю (див. Mayer M. et al., *American Journal of Therapeutics*, 12:22-34 (2005)). В іншому дослідженні, з більшим числом суб'єктів, частка вільної фракції фебуксостату в плазмі була визначена як $0,7 \pm 0,1$ у чоловічій, жіночій, підлітковій і літній групі випробуваних (див. Khosravan R. et al., *Clinic. Pharmacology & Therapeutics*, P50 (2005)).

Значення K_i для XORI може бути визначене за допомогою звичайних методів, відомих у даній галузі. Наприклад, K_i для XORI, такого як фебуксостат, була визначена з використанням аналізу ксантиноксидази, такого, як описано в Osada Y. et al., *European J. Pharmacology*, 241:183-188 (1993). Більш конкретно, K_i для фебуксостату була визначена як 0,7 nM і 0,6 nM, відповідно (див. Osada Y. et al., *European J. Pharmacology*, 241:183-188 (1993); і Takano Y. et al., *Life Sciences*, 76:1835-1847 (2005)).

У ще одному варіанті втілення дозовані форми з модифікованим вивільненням за даним винаходом містять щонайменше один інгібітор ксантиноксидази. Ці дозовані форми з модифікованим вивільненням, які містять щонайменше один інгібітор ксантиноксидази, після їх перорального прийому суб'єктом, як очікується, будуть підтримувати критичну концентрацію в плазмі протягом більш тривалого періоду в порівнянні з препаратами негайного вивільнення, які містять алопуринол, інгібуючи, тим самим, цільовий фермент протягом тривалого періоду часу. Таким чином, ці дозовані форми з модифікованим вивільненням будуть більш вигідними у порівнянні з таблетками негайного вивільнення, тому що ці дозовані форми з модифікованим вивільненням дозволять скоротити відмінності серед пацієнтів, пов'язані з варіацією часів напівжиття оксипуринолу й алопуринолу, поліпшуючи тим самим терапевтичний результат.

Дозовані форми даного винаходу можуть містити, на доповнення до інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантинооксидази, інші лікарські речовини. Ці інші лікарські речовини можуть бути вибрані з будь-яких різних класів агентів, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, нестероїдні протизапальні засоби, анальгетики, анестетики, антиангінальні засоби, антиаритмічні засоби, антиаритмічні агенти, протиастматичні засоби, антибактеріальні засоби, засоби проти високого тиску крові (ВРН), протипухлинні агенти, антихолінергічні засоби, антикоагулянти, протисудомні препарати, антидепресанти, протидіабетичні засоби, антидіарейні, антиепілептичні засоби, протигрибкові засоби, засоби проти подагри, протиглисні засоби, антигістамінні засоби, антигіпертензивні засоби, протизапальні засоби, протималярійні засоби, засоби проти мігрені, антимускаринові агенти, засоби проти нудоти, протипухлинні засоби, засоби для схуднення, засоби проти остеопорозу, антипаркінсонічні засоби, антипротозойні засоби, засоби проти свербіжів, антипсихотичні засоби, жарознижуючі засоби, спазмолітики, антитиреоїдні засоби, протитуберкульозні засоби, противиразкові засоби, протизапальні засоби, засоби проти нетримання сечі, противірусні засоби, транквілізатори, засоби для пригнічення апетиту, засоби для лікування розладу, пов'язаного з дефіцитом уваги (ADD), і синдрому дефіциту уваги і гіперактивності (ADHD), блокатори кальцієвих каналів, серцеві іотропні засоби, бета-блокатори, стимулятори центральної нервової системи, когнітивні підсилювачі, кортикостероїди, інгібітори COX-2, протинабрякові засоби, сечогінні засоби, шлунково-кишкові засоби, генетичний матеріал, препарати, використовувані для лікування подагри (наприклад, колхіцин; урикозуричні засоби, такі як пробенецид, сульфінпіразон, бензідарон; інгібітори ксантинооксидази, такі як оксипуринол, алопуринол, і т. д.), антагоністи рецепторів гістаміну, гормонолітики, снодійні засоби, цукрознижувальні засоби, імунодепресанти, кератолітики, інгібітори лейкотриєнів, засоби, що регулюють ліпіди, макроліди, інгібітори мітозу, міорелаксанти, наркотичні антагоністи, нейролептики, нікотин, харчові олії, похідні ксантину (такі як, але не обмежуючись перерахованими, кофеїн і похідні кофеїну), парасимпатолітичні засоби, седативні засоби, статеві гормони, симпатоміметики, транквілізатори, судинорозширювальні засоби, вітаміни і їх комбінації. Будь-який з вищевказаних лікарських засобів може вводиться в сполученні з інгібіторами ксантиноксидоредуктази або інгібіторами ксантинооксидази, використовуваними в дозованих формах даного винаходу.

Переваги даного винаходу не обмежуються єдиним типом дозованої форми, що має конкретний механізм вивільнення лікарської речовини. Цей поліпшений фармакокінетичний профіль може бути одержаний з будь-якою з пероральних дозованих форм з відстроченим вивільненням, відомих у даній галузі, таких як, але не обмежуючись перерахованими, дозована форма з багатостадійним (імпульсним) вивільненням, дозована форма з відстроченим вивільненням або дозована форма з пролонгованим вивільненням.

Багато різних типів пероральних дозованих форм із модифікованим вивільненням на основі полімерів відомі в даній галузі і передбачаються для використання в рамках даного винаходу. Приклади трьох різних типів пероральних дозованих форм із модифікованим вивільненням на основі полімерів, таких як матричні системи, осмотичний насос, або на основі технологій контрольованих мембран (також називані резервуарні системи), більш докладно описані нижче. Докладне обговорення цих дозованих форм може також бути знайдене в: (i) Handbook of pharmaceutical controlled release technology, ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, Inc. New York, N.Y. (2000), і (ii) Treatise on controlled drug delivery, fundamentals, optimization, and applications, ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, Inc. New York, N.Y. (1992), зміст яких включено у вигляді посилання.

Однак, хоча ці три пероральні дозовані форми з модифікованим вивільненням на основі полімерів описані більш докладно, інші дозовані форми з модифікованим вивільненням, відомі фахівцям у даній галузі, охоплюються обсягом домагань даного винаходу.

Матричні системи

Матричні системи добре відомі в даній галузі. У матричній системі лікарська речовина гомогенно диспергована в полімері в сполученні зі звичайними ексципієнтами. Для одержання таблеток ця попередньо приготовлена суміш, як правило, пресується під тиском. Лікарська речовина вивільняється з такої таблетки за рахунок дифузії й ерозії. Матричні системи докладно описані в Wise і Kydonieus, див. вище.

Матричні дозовані форми за даним винаходом можуть містити інгібітор ксантиноксидоредуктази або інгібітор ксантинооксидази і фармацевтично прийнятний полімер. В одному аспекті інгібітор ксантиноксидоредуктази являє собою 2-[3-ціано-4-(2-метилпропокси)феніл]-4-метилтіазол-5-карбонову кислоту. В іншому аспекті інгібітор ксантинооксидази являє собою алопуринол.

Фармацевтично прийнятний полімер є водорозчинним гідрофільним полімером або нерозчинним у воді гідрофобним полімером (включаючи воски). Приклади придатних водорозчинних полімерів включають полівінілпіролідон, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу, співполімери вінілацетату, полісахариди (такі як альгінат, ксантанова смола і т. п.), поліетиленоксид, співполімери метакрилової кислоти, співполімери малеїнового ангідриду/метилвінілового ефіру, їх похідні і їх суміші. Приклади придатних нерозчинних у воді полімерів включають акрилати, похідні целюлози, такі як ацетат етилцелюлози або целюлози, поліетилен, метакрилати, співполімери акрилової кислоти і полівінілових спиртів з високою молекулярною вагою. Приклади придатних восків включають жирні кислоти і гліцерида.

В одному аспекті винаходу полімер вибраний з гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози і метилцелюлози. В іншому аспекті полімер являє собою гідроксипропілметилцелюлозу. У ще одному аспекті полімер являє собою гідроксипропілметилцелюлозу високої в'язкості, в'язкість якої складає від приблизно 4000 сПз до приблизно 100000 сПз. Найбільш переважним полімером високої в'язкості є гідроксипропілметилцелюлоза з в'язкістю приблизно 15000 сПз, комерційно доступна під торговою назвою Methocel® від компанії Dow Chemical.

Кількість полімеру в дозованій формі звичайно варіює від приблизно 10 % до приблизно 70 % по масі композиції.

Дозовані форми даного винаходу, як правило, включають фармацевтично прийнятні ексципієнти. Як добре відомо фахівцям у даній галузі техніки, фармацевтичні ексципієнти звичайно включені у тверді дозовані форми. Це робиться для того, щоб полегшити виробничий процес, а також для зручності роботи з дозованою формою. Звичайні ексципієнти включають розріджувачі або об'ємоутворювальні засоби, лубриканти, зв'язуючі і т. п. Такі ексципієнти можуть використовуватися в дозованих формах даного винаходу.

Розріджувачі або наповнювачі можуть бути додані для того, щоб збільшити масу індивідуальних доз до розмірів, придатних для пресування таблеток. Придатні розріджувачі включають цукрову пудру, фосфат кальцію, сульфат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, лактозу, маніт, каолін, хлорид натрію, сухий крохмаль, сорбіт і т. п.

Лубриканти можуть бути включені в дозовану форму для різних цілей. Лубриканти зменшують тертя між гранулятом і стінками прес-форми при пресуванні і виштовхуванні. Це запобігає прилипанню гранулята до таблеткової прес-форми, полегшує його викид з таблеткової прес-форми і т. п. Приклади придатних лубрикантів, які можна використовувати, включають, але не обмежуються перерахованими, тальк, стеаринову кислоту, рослинну олію, стеарат кальцію, стеарат цинку, стеарат магнію і т. п.

Гліданти також можуть бути включені в дозовану форму. Глідант поліпшує реологічні характеристики гранулята. Приклади придатних глідантів включають, але не обмежуються перерахованими, тальк, діоксид кремнію і кукурудзяний крохмаль.

Зв'язуючі речовини можуть бути включені в дозовану форму. Зв'язуючі речовини звичайно використовуються при виготовленні дозованої форми, якщо виробництво включає стадію грануляції. Приклади придатних зв'язуючих речовин включають, але не обмежуються перерахованими, повідон, полівінілпіролідон, ксантанову камедь, целюлозні смоли, такі як карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксицелюлоза, желатин, крохмаль і попередньо желатинізований крохмаль.

Інші ексципієнти, що можуть бути включені в дозовану форму, включають, але не обмежуються перерахованими, консерванти, антиоксиданти або будь-який інший ексципієнт, звичайно використовуваний у фармацевтичній промисловості, і т.д. Кількість ексципієнтів, використовуваних у дозованій формі, буде відповідати звичайно використовуваним у матричній системі. Загальна кількість ексципієнтів, розріджувачів, наповнювачів і т. п. може варіюватися в межах від приблизно 10 % до приблизно 70 % від маси дозованої форми.

Матричні дозовані форми одержують, як правило, з використанням стандартних методів, добре відомих у даній галузі. Як правило, їх одержують шляхом сухого змішування полімеру, наповнювача, інгібітору ксантиноксидоредуктази, такого як 2-[3-ціано-4-(2-метилпропокси)феніл]-4-метилтіазол-5-карбонова кислота, або інгібітору ксантиноксидази, такого як алопуринол і оксипуринол, і інших ексципієнтів, з наступним гранулюванням суміші з використанням спирту, до одержання гранулята належної якості. Грануляція здійснюється способами, відомими в даній галузі. Вологі гранули сушать у сушарці з псевдозрідженим шаром, просівають і подрібнюють до відповідного розміру. Мاستильні речовини змішують з висушеним гранулятом для одержання кінцевої дозованої форми.

Альтернативно, матричні дозовані форми можна виготовляти за допомогою прямого пресування порошкової, кристалічної або гранульованої композиції, що містить активний(і) агент(и) окремо або в сполученні з одним або декількома носіями, добавками або тому подібними. Методи прямого пресування добре відомі в даній галузі.

5 Дозовані форми даного винаходу можуть бути введені перорально у вигляді таблеток, пігулок або гранулята, який може бути вільно поміщений у капсули. Таблетки можуть бути одержані способами, відомими в даній галузі, і вони містять терапевтично ефективну кількість інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, а також такі наповнювачі, які необхідні для формування таблетки відповідним способом. Таблетки і пігулки можуть бути
10 додатково виготовлені з ентросолюбильним покриттям і іншими покриттями, що контролюють вивільнення, з метою захисту від кислот, полегшення проковтування і т. п. Покриття може бути забарвлене фармацевтично прийнятним барвником. Кількість барвника й інших ексципієнтів у рідині для покриття може варіюватися, і вона не буде впливати на зручність роботи з таблетками з модифікованим вивільненням. Рідина для покриття звичайно містить
15 плівкоутворювальні полімери, такі як, але не обмежуючись перерахованими, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, складні або прості ефіри целюлози (такі як ацетат целюлози або етилцелюлози), акриловий полімер або суміш полімерів. Розчин для нанесення покриття, як правило, являє собою водний розчин або розчин в органічному розчиннику, який додатково містить пропіленгліколь, сорбітан моноолеат, сорбінову кислоту, наповнювачі, такі як діоксид титану, і фармацевтично прийнятний барвник.
20

Осмотичні насоси

У системі осмотичного насоса таблеткове ядро поміщене в напівпроникну мембрану, що має щонайменше один отвір. Напівпроникна мембрана проникна для води, але не проникна для лікарської речовини. Коли система піддається впливу рідин організму, вода буде проникати
25 через напівпроникну мембрану в таблеткове ядро, що містить осмотичні ексципієнти й активну лікарську речовину. Осмотичний тиск збільшується в дозованій формі, і лікарська речовина вивільняється через отвір для того, щоб зрівняти тиск.

У більш складних насосах таблеткове ядро містить два внутрішніх відділи. Перший відділ містить лікарську речовину. Другий відділ містить полімер, що набухає при контакті з рідиною.
30 Після прийому препарату цей полімер набухає, впливаючи на відділ, що містить лікарський засіб, із заданою швидкістю і силою, забезпечуючи витіснення препарату з дозованої форми з такою швидкістю. Такі дозовані форми часто використовуються, коли бажаний нульовий порядок профілю вивільнення.

Осмотичні насоси добре відомі в даній галузі й описані в літературі. Патенти США №№
35 4088864, 4200098 і 5573776, які включені тут у вигляді посилання, описують осмотичні насоси і способи їх виготовлення.

Як загальна рекомендація, осмотичні насоси даного винаходу можуть бути одержані шляхом пресування таблетки осмотично активної лікарської речовини (або осмотично неактивної лікарської речовини в сполученні з осмотично активними засобами або осмоагентами), з
40 наступним покриванням таблетки напівпроникною мембраною, що проникна для зовнішньої рідини на водній основі, але не проникна для проходження лікарського засобу і/або осмоагента. Можуть бути створені один або декілька отворів для доставки через напівпроникну оболонку мембрани. Альтернативно, отвір(ори) в оболонці може(уть) бути утворений(и) in situ шляхом включення в оболонку матеріалів, що формують вилуговувані пори. У процесі функціонування
45 зовнішня рідина на водній основі всмоктується через напівпроникну мембрану оболонки і контактує з лікарською речовиною і/або сіллю, формуючи розчин або суспензію лікарської речовини. Потім розчин або суспензія лікарської речовини видавлюється через отвір, у міру того, як свіжа рідина проникає через напівпроникну мембрану.

В одному втіленні таблетка містить два різних відділи. Перший відділ містить лікарську речовину, як описано вище. Другий відділ містить розширюваний витіснювальний засіб, який складається із шару набухаючого гідрофільного полімеру, що функціонує з метою зменшення
50 об'єму, займаного лікарською речовиною, тим самим вивільняючи лікарську речовину з пристрою з контрольованою швидкістю протягом тривалого періоду часу.

Типові матеріали для напівпроникної мембрани включають напівпроникні полімери, відомі в
55 даній галузі як мембрани для осмосу і зворотного осмосу, такі як ацильована целюлоза, діацильована целюлоза, триацильована целюлоза, ацетат целюлози, діацетат целюлози, триацетат целюлози, ацетат агару, триацетат амілози, ацетат бета-глюкану, ацетат диметилацетальдегіду, ацетат етилкарбамат целюлози, поліаміди, поліуретани, сульфоновані полістироли, ацетат фталат целюлози, ацетат метилкарбамат целюлози, ацетат сукцинат
60 целюлози, ацетат диметилгліцин целюлози, ацетат етилкарбамат целюлози, ацетат хлорацетат

целюлози, дипальмітат целюлози, діоктаноат целюлози, дикаприлат целюлози, дипентанлат целюлози, ацетат валерат целюлози, ацетат сукцинат целюлози, пропіонат сукцинат целюлози, метилцелюлоза, ацетат п-толуолсульфонат целюлози, ацетат бутират целюлози, поперечно зшиті полімери селективної напівпроникності, одержані співосадженням поліаніона і полікатиона, як описано в патентах США №№ 3173876, 3276586, 3541005, 3541006 і 3546142, напівпроникні полімери, як розкрито в патенті США № 3133132 (Loeb, Sourirajan), частково поперечно зшиті похідні полістиролу, поперечно зшиті полі(стирол-сульфонат натрію), полі(вінілбензилтриметилхлорид амонію), ацетат целюлози, що має ступінь заміщення аж до 1 і з вмістом ацетилену до 50 %, діацетат целюлози, що має ступінь заміщення від 1 до 2 і з вмістом ацетилену від 21 до 35 %, триацетат целюлози, що має ступінь заміщення від 2 до 3 і з вмістом ацетилену від 35 до 44,8 %, як описано в патенті США № 4160020.

Осмотично активний засіб, представлений у насосі, який може бути використаний, коли препарат сам по собі не є осмотично активним, являє собою осмотично ефективну сполуку, розчинну в рідині, що надходить у пристрій, і має градієнт осмотичного тиску між напівпроникною оболонкою і зовнішньою рідиною. Осмотично ефективні осмоагенти, корисні для даної мети, включають, але не обмежуються перерахованими, сульфат магнію, сульфат кальцію, хлорид магнію, хлорид натрію, хлорид літію, сульфат калію, карбонат натрію, сульфат натрію, сульфат літію, хлорид калію, сульфат натрію, d-маніт, сечовину, сорбіт, інозит, рафінозу, сахарозу, глюкозу, гідрофільні полімери, такі як целюлозні полімери, їх суміші тощо. Осмоагент звичайно є присутнім у надлишку, і він може бути в будь-якій фізичній формі, такий як частинки, порошок, гранули тощо. Осмотичний тиск для осмоагента (в атмосферах), прийнятний для цілей винаходу, буде мати значення вище нуля і звичайно досягає 500 атм. або вище.

Розширюваний витіснювальний засіб являє собою, як правило, набухаючий гідрофільний полімер, який взаємодіє з водою і водними біологічними рідинами і який розбухає або розширюється до рівноважного стану. Полімери мають здатність до набрякання у воді і зберігають значну частину води, що увібралася, у структурі полімеру. Полімери набухають або розширюються до дуже високого ступеня, виявляючи, як правило, збільшення об'єму від 2- до 50-кратного. Полімери можуть бути поперечно і не поперечно зшитими. Набухаючі гідрофільні полімери можуть бути частково поперечно зшитими, при цьому такі поперечні зшивки утворюються за рахунок ковалентних іонних зв'язків або водневих зв'язків. Полімери можуть бути рослинного, тваринного або синтетичного походження. Гідрофільні полімери, придатні для використання в даному винаході, включають, але не обмежуються перерахованими, полі(гідроксіалкілметакрилат) з молекулярною масою від 30000 до 5000000; каппа-карагінан, полівінілпіролідон з молекулярною масою від 10000 до 360000; аніонні і катіонні гідрогелі; поліелектролітні комплекси; полі(вініловий спирт), який має низький вміст залишків оцтової кислоти, поперечно зшитий з гліоксалем, формальдегідом або глутаральдегідом, і має ступінь полімеризації від 200 до 30000; суміш метилцелюлози; поперечно зшитий агар і карбоксиметилцелюлозу; нерозчинний у воді і набухаючий у воді співполімер, одержаний шляхом утворення тонкої дисперсії співполімеру малеїнового ангідриду зі стирилом, етиленом, пропіленом, бутиленом і ізобутиленом, зшитий з від 0,001 до 0,5 моля на моль малеїнового ангідриду насиченим агентом для поперечного зшивання; набухаючі у воді полімери N-вініллактамів тощо.

Вираз "отвір", як використовується тут, включає засоби і методи, придатні для вивільнення лікарської речовини із системи. Вираз включає один або декілька виходів або отворів у напівпроникній мембрані, що були пророблені механічними способами. Альтернативно, він може бути одержаний шляхом включення елемента, що руйнується, такого як желатинова пробка, у напівпроникну мембрану. У випадках, коли напівпроникна мембрана є достатньо проникною для проходження лікарської речовини, наявності пор у мембрані може бути достатньо, щоб вивільнити агент/лікарську речовину в терапевтично ефективних кількостях. У таких випадках вираз "вихідний отвір" стосується пор у мембрані оболонки, навіть якщо немає отвору або які-небудь інші отвори були пророблені в ній. Докладний опис осмотичних вихідних отворів, максимальні і мінімальні розміри вихідних отворів розкриті в патентах США №№ 3845770 і 3916899, зміст яких включено у вигляді посилання.

Осмотичні насоси даного винаходу можуть бути виготовлені стандартними способами. Наприклад, в одному варіанті лікарська речовина й інші інгредієнти, що можуть бути розміщені в одному відділі біля вихідного отвору, пресуються у вигляді твердого тіла, яке має розміри, що відповідають внутрішнім розмірам відділу, який буде займати активний агент, або активний агент і інші інгредієнти і розчинник змішуються у тверді або напівтверді форми за допомогою традиційних методів, таких як кульовий помел, каландрування, перетирання або помел за

допомогою валків, а потім пресуються у вигляді попередньо заданої форми. Потім подібним способом приводять у контакт шар гідрофільного полімеру із шаром активного агента, і обидва шари оточують напівпроникною оболонкою. Нашарування препарату активного агента і гідрофільного полімеру можуть бути виконані звичайними способами двошарового пресування.

5 Оболонки можуть бути виконані литтям, розпиленням або зануренням випресованої форми в матеріал, що утворює оболонку. Інший спосіб, який можна використовувати для нанесення оболонки, являє собою спосіб пневматичного нанесення суспензії. Цей спосіб складається із суспендування й обволікання випресованого активного агента гідрофільним полімером у потоці повітря доти, поки не сформується композиція, що утворює оболонку складу з активного агента

10 і гідрофільного полімеру. Спосіб пневматичного нанесення суспензії описаний у патенті США № 2799241; J. Am. Pharm. Assoc., Vol. 48, pp. 451-459, (1979). Інші стандартні способи і прийоми описані в Modern Plastics Encyclopedia, Vol. 46, pp. 62-70 (1969); і в Remington's Pharmaceutical Sciences, Fourteenth Edition, pp. 1626-1678 (1970), Mack Publishing Company, Easton, Pa.

Резервуарні полімерні системи

15 Резервуарні системи добре відомі в даній галузі. Ця технологія також звичайно стосується мікрокапсуляції, технології одержання мікрогранул або таблеток, покритих оболонкою. Дрібні частинки препарату інкапсулюються з фармацевтично прийнятним(и) полімером(ами). Цей полімер, і його відносна кількість, забезпечує визначену дифузію лікарської речовини з резервуара в шлунково-кишковий тракт. Таким чином, лікарська речовина поступово

20 вивільняється з гранул у шлунково-кишковий тракт і забезпечує бажане контрольоване вивільнення (1) інгібітору ксантиноксидоредуктази, такого як 2-[3-ціано-4-(2-метилпропокси)феніл]-4-метилтіазол-5-карбонова кислота, або (2) інгібітору ксантиноксидази, такого як алопуринол і оксипуринол.

Ці дозовані форми добре відомі в даній галузі. Патенти США №№ 5286497 і 5737320, кожний з яких включений тут у вигляді посилання, описують такі препарати і способи їх одержання. Фахівець у даній галузі, беручи до уваги розкриття даного винаходу, а також вищевказані патенти '320 і '497, може виготовити дозовану форму на гранульованій або

25 пелетизованій основі, що формує фармакокінетичний профіль, описаний вище.

Як загальну рекомендацію необхідно відзначити, що гранула формується з інертним сферичним ядром і інгібітором ксантиноксидоредуктази або інгібітором ксантиноксидази, і, необов'язково, у сполученні зі звичайними ексципієнтами. Ядро вказаних гранул може необов'язково включати будь-які матеріали, звичайно використовувані у фармацевтиці, які повинні бути вибрані на основі сумісності з активною лікарською речовиною і з урахуванням фізико-хімічних властивостей гранул. Додаткові компоненти можуть включати, але не обмежуючись перерахованими, зв'язуючі речовини, дезінтегранти, наповнювачі, поверхнево-активні речовини, солюбілізатори, стабілізатори тощо. Крім того, це ядро потім покривають

30 одним або декількома фармацевтично прийнятними полімерами, здатними забезпечити різні характеристики вивільнення. Центральне ядро може бути одержане рядом способів, відомих у даній галузі. Як правило, інгібітор ксантиноксидоредуктази або інгібітор ксантиноксидази зв'язаний з інертним ядром звичайним зв'язуючим. Інертне ядро звичайно містить крохмаль, цукор або мікрокристалічну целюлозу. Фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що різні цукри можуть бути включені в ядро гранули і що при виборі відповідного цукру варто враховувати проблеми сумісності. До того, як інгібітор ксантиноксидоредуктази або інгібітор ксантиноксидази зв'язують з інертним ядром, їх, як правило, змішують зі звичайними

35 ексципієнтами для прискорення обробки і поліпшення властивостей кінцевої дозованої форми. Ці ексципієнти ідентичні тим, які описані вище для матричних систем. Кількість цих ексципієнтів може варіюватися в широких межах, але звичайно вони використовуються в звичайних кількостях. Потім інертне ядро піддається обробці для з'єднання суміші порошкоподібного інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору оксидоредуктази з твердим носієм з використанням зв'язуючого. Це може бути виконане за допомогою відомих у даній галузі засобів для одержання фармацевтичних гранул. Придатні засоби включають використання звичайних котлів для нанесення покриття, ванн із киплячим шаром, екструзійну сферонізацію або ротогрануляцію. Одержання таких центральних ядер більш докладно описане в Pharmaceutical Pelletization Technology, ed. I. Ghebre-Sellassie, Marcel Dekker, Inc. New York, N.Y. (1989),

40 включений тут у вигляді посилання.

Другим основним компонентом гранул є полімерне покриття. Як відзначалося вище, полімерне покриття є відповідальним за надання гранулам параметрів пролонгованого вивільнення. Полімерне покриття може бути нанесене на центральне ядро з використанням прийомів і способів, відомих у даній галузі. Приклади придатних пристроїв для покриття

45 50 55 60

включають, але не обмежуються перерахованими, ванни для покриття в киплячому шарі, котли

для нанесення покриттів і т. п. Застосовувані способи більш докладно описані в: 1) Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms, ed. J. W. McGinity, Marcel Dekker, Inc. New York, N.Y. (1997); і 2) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol. 3. ed. H. A. Lieberman, L. Lachman and J. B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc. New York, N.Y. pp. 77-287, (1990), зміст яких включено в даний опис посиланням.

Полімер може бути включений у гранули як шар, прикріплений до фармацевтично активних агентів, дистально відносно ядра, а також може бути наданий у вигляді декількох шарів, причому кожен шар включає різні полімери, що забезпечують різні параметри вивільнення в кожному шарі. Один з таких полімерних шарів включає шар полімеру, що модифікує вивільнення. Фармацевтично активний агент може бути вивільнений з полімерного шару, що модифікує вивільнення, так, щоб активні частинки вивільнялися в міру того, як полімер стає розчинним у навколишньому середовищі. Придатні приклади полімерів негайного вивільнення, які можуть бути використані для полімерного шару з негайним вивільненням, включають, але не обмежуються перерахунком, етилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, ацетат целюлози, пропіонат целюлози (з низькою, середньою або високою молекулярною масою), ацетат пропіонат целюлози, ацетат бутират целюлози, ацетат фталат целюлози, триацетат целюлози, полі(метилметакрилат), полі(етилметакрилат), полі(бутилметакрилат), полі(ізобутилметакрилат), полі(гексилметакрилат), полі(ізодецилметакрилат), полі(лаурилметакрилат), полі(фенілметакрилат), полі(метилакрилат), полі(ізопропілакрилат), полі(ізобутилакрилат), полі(октадецилакрилат), полі(етилен), полі(етилен) низької густини, полі(етилен) високої густини, полі(пропіл), полі(етиленоксид), полі(етилентерифталат), полі(вінілізобутиловий ефір), полі(вінілацетат), полі(вінілхлорид), поліуретан, водні дисперсії етилцелюлози (Aquacoat®, Surelease®), полі(бутилметакрилат, (2-диметиламіноетил)метакрилат, метилметакрилат), полі(метакрилова кислота, метилметакрилат), полі(метакрилова кислота, етилакрилат), полі(метилакрилат, метилметакрилат, метакрилова кислота), полі(етилакрилат, метилметакрилат, триметиламонійетилхлорид метакрилату), полі(етилакрилат, метилметакрилат), полі(метакрилова кислота, етилакрилат), співполімер метакрилової кислоти типу А, співполімер метакрилової кислоти типу В, співполімер метакрилової кислоти типу С, дисперсія співполімеру метакрилової кислоти, водна дисперсія акрилового полімеру (сполуки EUDRAGIT®), Opadry® і тому подібне, і їх суміші. В одному аспекті полімер негайного вивільнення включає гідроксипропілметилцелюлозу.

Полімерний шар, який інкапсулює ядро, стає розчинним і починає вивільнення активної лікарської речовини відразу після його прийому пацієнтом. При певних обставинах може бути вигідно покривати ядро полімером, що вкриває матеріал ядра і надає більш легкий спосіб покривання ядра.

Гранули даного винаходу можуть також містити шар ентросолюбільного покриття, який наноситься як повністю або частково закриваюче покриття на ядра традиційними способами нанесення покриттів, такими як покривання в котлі для нанесення покриттів або покривання у ванні з киплячим шаром, з використанням розчинів полімерів у воді або в придатних органічних розчинниках або з використанням водних дисперсій полімерів. Усі комерційно доступні рН-чутливі полімери включені в обсяг даного винаходу. У випадку наявності шарів ентросолюбільного покриття, фармацевтично активна речовина не вивільняється в кислому середовищі шлунка при значенні рН, меншому приблизно 4,5, але не обмежується цим значенням. Фармацевтично активна речовина вивільняється, як правило, коли рН-чутливий шар розчиняється при великих значеннях рН. Придатні приклади ентросолюбільних полімерів для відстроченого вивільнення включають, але не обмежуються перерахунком, ацетат фталат целюлози, ацетат тримелітат целюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, полівінілацетатфталат, карбоксиметилетилцелюлозу, співполімеризовану метакрилову кислоту і метилові ефіри метакрилової кислоти, такі як, наприклад, матеріали, відомі під торговою маркою EUDRAGIT® L12.5, L100, EUDRAGIT® S12.5, S100, або подібні сполуки, використовувані для одержання ентросолюбільних покриттів. Співполімери метакрилової кислоти і метилових ефірів метакрилової кислоти звичайно включають три підкласи сполук: співполімер метакрилової кислоти типу А, співполімер метакрилової кислоти типу В і співполімер метакрилової кислоти типу С. Різні типи співполімерів представляють сполуки з різними співвідношеннями метакрилової кислоти і метилового ефіру метакрилової кислоти. Відповідно, співполімер метакрилової кислоти типу А має відношення метакрилової кислоти до метилового ефіру метакрилової кислоти, яке дорівнює приблизно 1:1, тип В має співвідношення, яке дорівнює приблизно 1:2, і тип С має співвідношення, схоже з типом А, але може включати в себе додаткові компоненти, такі як поверхнево-активні речовини. Можуть бути

також застосовані водні колоїдні дисперсії полімерів або відновлені дисперсії, що включають, у тому числі, наприклад, полімери, які продаються під торговою маркою EUDRAGIT® L30D-55, EUDRAGIT® L100-55, EUDRAGIT® S100, препарат EUDRAGIT® 4110D (Rohm Pharma); EUDRAGIT® FS30D; AQUATERIC®, AQUACOAT® CPD30 (FMC); KOLLICOAT MAE® 30D і 30DP (BASF) і EASTACRYL® 30D (Eastman Chemical). В одному аспекті ентросолюбільний полімер з відстроченим вивільненням містить співполімер метакрилової кислоти типу А. У ще одному аспекті ентросолюбільний полімер з відстроченим вивільненням являє собою суміш співполімеру метакрилової кислоти типу А і співполімеру метакрилової кислоти типу В.

Фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що додаткові компоненти можуть бути додані в полімер з відстроченим вивільненням без відхилення від обсягу розкриття. Наприклад, до ентросолюбільного полімеру з відстроченим вивільненням може бути доданий пластифікатор для поліпшення фізичних характеристик полімерного шару з відстроченим вивільненням. Необмежувальні приклади пластифікаторів включають триетилцитрат, ацетилтриетилцитрат, трибутилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, тригексилцитрат, ацетилтригексилцитрат, триоктилцитрат, ацетилтриоктилцитрат, бутирилтригексилцитрат, ацетилбутирилтригексилцитрат, триметилцитрат, ацетильовані моногліцериди і складні ефіри алкілсульфонових кислот і фенілу. У ще одному аспекті пластифікатор включає в себе триетилцитрат.

Крім того, ентросолюбільні полімери, використовувані в даному винаході, можуть бути модифіковані шляхом змішування з іншими відомими продуктами для покриттів, які не є рН-чутливими. Приклади таких продуктів для покриттів включають нейтральні складні ефіри метакрилової кислоти з невеликою частиною триметиламоніетилметакрилат хлориду, які на даний час продаються під торговими марками EUDRAGIT® і Eudragit® RL; нейтральну дисперсію складного ефіру без яких-небудь функціональних груп, яка продається під торговими назвами EUDRAGIT® NE30D і EUDRAGIT® NE30, а також інші продукти для покриттів, що не є рН-чутливими.

Крім того, у рамках цього винаходу може бути доданий додатковий модифікуючий шар поверх шару ентросолюбільного покриття. Цей модифікуючий шар може включати в себе бар'єрний водонепроникний шар (напівпроникний полімер), яким може бути послідовно покриті ентросолюбільне покриття для зниження швидкості проникнення води через шар ентросолюбільного покриття і тим самим збільшення часу затримки вивільнення препарату. Звичайні покриття для контрольованого вивільнення, відомі фахівцям у даній галузі, можуть бути використані для цієї мети, вони наносяться шляхом звичайних способів покривання, таких як покривання в котлі для нанесення покриттів або покривання у ванні з киплячим шаром, з використанням розчинів полімерів у воді або в придатних органічних розчинниках або з використанням водних дисперсій полімерів. Наприклад, наступний необмежувальний перелік полімерів для контрольованого вивільнення може бути використаний у даному винаході: ацетат целюлози, бутират ацетат целюлози, пропіонат ацетат целюлози, етилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, ацетат целюлози, пропіонат целюлози (з низькою, середньою або високою молекулярною масою), ацетат пропіонат целюлози, ацетат бутират целюлози, ацетат фталат целюлози, триацетат целюлози, полі(метилметакрилат), полі(етилметакрилат), полі(бутилметакрилат), полі(ізобутилметакрилат), полі(гексилметакрилат), полі(ізодецилметакрилат), полі(лаурилметакрилат), полі(фенілметакрилат), полі(метилакрилат), полі(ізопропілакрилат), полі(ізобутилакрилат), полі(октадецилакрилат), полі(етилен), полі(етилен) низької густини, полі(етилен) високої густини, полі(пропіл), полі(етиленоксид), полі(поліетилентерефталат), полі(вінілізобутиловий ефір), полі(вінілацетат), полі(вінілхлорид), поліуретан, водні дисперсії етилцелюлози, такі як AQUACOAT® і SURELEASE®, полі(бутилметакрилат, (2-диметиламіноетил)метакрилат, метилметакрилат), полі(метакрилова кислота, метилметакрилат), полі(метакрилова кислота, етилакрилат), полі(метилакрилат, метилметакрилат, метакрилова кислота), полі(етилакрилат, метилметакрилат, триметиламоніетилхлорид метакрилату), полі(етилакрилат, метилметакрилат), полі(метакрилова кислота, етилакрилат), співполімер метакрилової кислоти типу А, співполімер метакрилової кислоти типу В, співполімер метакрилової кислоти типу С, дисперсія співполімеру метакрилової кислоти, водна дисперсія акрилового полімеру (сполуки типу EUDRAGIT®), OPADRY®, жирні кислоти і їх ефіри, воски, зеїн, водна дисперсія полімеру, така як EUDRAGIT® RS і RL 30D, EUDRAGIT® NE 30D, латекс ацетату целюлози. Може бути також включена комбінація вищевказаних полімерів і гідрофільних полімерів, таких як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза (KLUCEL®, Hercules Corp.), гідроксипропілметилцелюлоза (METHOCEL®, Dow Chemical Corp.) і полівінілпіролідон. В одному аспекті полімер контрольованого вивільнення включає етилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу і їх

комбінації. У ще одному аспекті полімер контрольованого вивільнення включає комбінацію етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози у відношенні етилцелюлози до гідроксипропілметилцелюлози в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 10, від приблизно 0,2 до приблизно 5, від приблизно 0,5 до приблизно 3 і від приблизно 1 до приблизно 2. У ще

одному аспекті полімер контрольованого вивільнення включає комбінацію водної дисперсії етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлозу у відношенні водної дисперсії етилцелюлози до гідроксипропілметилцелюлози в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 10, від приблизно 0,1 до приблизно 5, від приблизно 0,5 до приблизно 4 і від приблизно 1,5 до приблизно 3.

Фармацевтична композиція даного винаходу, в одному аспекті, яка включає один або декілька типів гранул, може бути включена в множинні дозовані форми, такі як капсули, пігулки і таблетки. Капсули, що включають тверді желатинові капсули, можуть бути одержані способами, відомими в рівні техніки. У цілому, капсули можуть включати гранули, обговорені тут, і можуть необов'язково включати додаткові ексципієнти, як описано вище. Фармацевтична композиція може також бути включена в таблетку. Загалом, цей процес охоплює включення гранул у матрицю таблетки, як описано раніше. Кваліфікований фахівець знає, що, з метою надання бажаних фізичних характеристик, до препарату можуть бути додані додаткові компоненти, не відступаючи від обсягу винаходу.

Типи гранул

Є багато типів препаратів гранул, що входять в обсяг домагань даного винаходу, які включають різні полімери, відповідно до полімерів, описаних раніше. Кваліфікований фахівець може модифікувати препарат на основі гранул, щоб надати йому визначені хімічні характеристики. Даний винахід, в одному аспекті, описує чотири первинних типи гранул. А саме, чотири типи гранул можуть бути описані як гранули негайного вивільнення, гранули відстроченого вивільнення, гранули контрольованого вивільнення і гранули відстроченого/контрольованого вивільнення. Гранули негайного вивільнення містять шар інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, нанесений на інертне ядро, таке як цукрові сфери або сфери мікрокристалічної целюлози, з використанням придатного полімерного зв'язуючого. Полімерне зв'язуюче виконує функцію по створенню ґрунтувального шару зчеплення навколо інертного матеріалу ядра, поліпшуючи показники пухкості інертного ядра. Полімерне зв'язуюче може включати будь-який з описаних раніше полімерів негайного вивільнення. В одному аспекті полімерне зв'язуюче включає гідроксипропілметилцелюлозу. Для цілей різних композицій гранул, описаних тут, полімерний компонент зв'язуючого буде включати такий же матеріал, як і полімер з негайним вивільненням, і відсотковий вміст полімеру з негайним вивільненням у композиції буде включати як полімер з негайним вивільненням, використовуваний у шарі негайного вивільнення, що оточує інертне ядро, так і полімер з негайним вивільненням, що забезпечує ґрунтувальний шар зчеплення для інертного ядра.

Гранула негайного вивільнення, як правило, включає від приблизно 5 % до приблизно 55 % (мас./мас.) інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, від приблизно 20 % до приблизно 80 % (мас./мас.) інертного ядра і від приблизно 1 % до приблизно 40 % (мас./мас.) полімеру негайного вивільнення. В одному аспекті гранула негайного вивільнення, як правило, включає від приблизно 25 % до приблизно 35 % (мас./мас.) інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, від приблизно 40 % до приблизно 60 % (мас./мас.) інертного ядра і від приблизно 10 % до приблизно 20 % (мас./мас.) полімеру негайного вивільнення. В іншому аспекті інгібітор ксантиноксидоредуктази або інгібітор ксантиноксидази складає від приблизно 29 % до приблизно 34 % (мас./мас.) від загальної маси композиції, інертне ядро складає від приблизно 50 % до приблизно 55 % (мас./мас.) від загальної маси композиції, і полімер негайного вивільнення складає від приблизно 14 % до приблизно 18 % (мас./мас.) від загальної маси композиції.

Додатковий тип гранул, розглянутий у даному винаході, являє собою гранулу відстроченого вивільнення. Гранули відстроченого вивільнення являють собою покриті гранули, одержані покриванням гранул негайного вивільнення ентросолубільним полімером з відстроченим вивільненням у водній дисперсії або в органічному розчиннику. Ці полімери мають розчинність, яка залежить від значення рН, залежно від функціональних груп полімеру. Для гранули відстроченого вивільнення, покритої придатною кількістю ентросолубільного полімеру з відстроченим вивільненням, вивільнення лікарської речовини не буде відбуватися в середовищі, у якому середнє значення рН не буде вище значення рН, при якому розчиняється полімер. У цілому, ентросолубільні полімери з відстроченим вивільненням за даним винаходом стають розчинними, коли гранула піддається впливу середовища з величиною рН, що відповідає менш кислій, ніж у шлунку. Конкретно, полімер відстроченого вивільнення може стати розчинним при значеннях рН, які більше або дорівнюють 4,5; 4,6; 4,7; 4,8; 4,9; 5,0; 5,1; 5,2;

5,3; 5,4; 5,5; 5,6; 5,7; 5,8; 5,9; 6,0; 6,1; 6,2; 6,3; 6,4; 6,5; 6,6; 6,7; 6,8; 6,9; 7,0; 7,1; 7,2; 7,3; 7,4; 7,5; 7,6; 7,7; 7,8; 7,9; 8,0; 8,1; 8,2; 8,3; 8,4; 8,5; 8,6; 8,7; 8,8; 8,9; 9,0; 9,1; 9,2; 9,3; 9,4; 9,5; 9,6; 9,7; 9,8; 9,9 і 10,0. В одному аспекті полімер відстроченого вивільнення стає розчинним при значеннях рН, які більше або дорівнюють 5,5, 6,0 і 6,8.

5 Композиція компонента негайного вивільнення гранул відстроченого вивільнення є такою ж, як описано раніше, і в цілому включає інгібітор ксантиноксидоредуктази або інгібітор ксантиноксидази, інертне ядро і полімер негайного вивільнення, як описано раніше. Гранула відстроченого вивільнення додатково включає чутливий до величини рН ентросолюбільний полімер, як описано раніше. Необмежувальний приклад гранули відстроченого вивільнення
10 являє собою такий, у якому гранула має розчинність при рівнях величини рН, які більше або дорівнюють 6,0. Ця гранула з відстроченим вивільненням до рН 6,0, як правило, включає інгібітор ксантиноксидоредуктази або інгібітор ксантиноксидази в кількості від приблизно 5 % до приблизно 50 % (мас./мас.) від повної маси гранули відстроченого вивільнення, інертне ядро у кількості від приблизно 20 % до приблизно 70 % (мас./мас.) від повної маси гранули
15 відстроченого вивільнення, полімер негайного вивільнення у кількості від приблизно 1 % до приблизно 35 % (мас./мас.) від повної маси гранули відстроченого вивільнення і ентросолюбільний полімер відстроченого вивільнення в кількості в межах від приблизно 1 % до приблизно 35 % (мас./мас.) від повної маси гранули відстроченого вивільнення. В одному аспекті гранула відстроченого вивільнення включає від приблизно 20 % до приблизно 30 %
20 (мас./мас.) інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, від приблизно 40 % до приблизно 50 % (мас./мас.) інертного ядра, від приблизно 10 % до приблизно 16 % (мас./мас.) полімеру негайного вивільнення і від приблизно 13 % до приблизно 20 % (мас./мас.) полімеру відстроченого вивільнення. У наступному повторенні цього прикладу гранул відстроченого вивільнення до рН 6,0, гранула додатково включає від приблизно 1 % до
25 приблизно 3 % (мас./мас.) пластифікатора.

Інший необмежувальний приклад гранули відстроченого вивільнення являє собою такий, у якому гранула має розчинність при рівнях величини рН, які більше або дорівнюють 6,8. Ця гранула з відстроченим вивільненням до рН 6,8, як правило, включає інгібітор ксантиноксидоредуктази або інгібітор ксантиноксидази в кількості від приблизно 5 % до
30 приблизно 50 % (мас./мас.) від повної маси гранули відстроченого вивільнення, інертне ядро, що включає від приблизно 20 % до приблизно 70 % (мас./мас.) від повної маси гранули відстроченого вивільнення, полімер негайного вивільнення в кількості від приблизно 1 % до приблизно 35 % (мас./мас.) від повної маси гранули відстроченого вивільнення і ентросолюбільний полімер відстроченого вивільнення в кількості в межах від приблизно 1 %
35 до приблизно 35 % (мас./мас.) від повної маси гранули відстроченого вивільнення. В одному аспекті гранула відстроченого вивільнення до рН 6,8 включає від приблизно 20 % до приблизно 30 % (мас./мас.) інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, від приблизно 40 % до приблизно 50 % (мас./мас.) інертного ядра, від приблизно 10 % до приблизно 16 % (мас./мас.) полімеру негайного вивільнення і від приблизно 13 % до приблизно
40 20 % (мас./мас.) полімеру відстроченого вивільнення. В одному аспекті гранула відстроченого вивільнення до рН 6,8 включає від приблизно 23 % до приблизно 27 % (мас./мас.) інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, від приблизно 40,5 % до приблизно 43 % (мас./мас.) інертного ядра, від приблизно 12 % до приблизно 14 % (мас./мас.) полімеру негайного вивільнення і від приблизно 17 % до приблизно 19 % (мас./мас.) одного або декількох
45 ентросолюбільних полімерів відстроченого вивільнення. У наступному повторенні цього прикладу гранул відстроченого вивільнення до рН 6,8, гранула додатково включає від приблизно 1 % до приблизно 3 % (мас./мас.) пластифікатора.

Додатковий тип гранул, охоплюваний даним винаходом, являє собою гранулу контрольованого вивільнення. Гранули контрольованого вивільнення являють собою покриті
50 гранули, одержані шляхом покривання гранул негайного вивільнення полімером контрольованого вивільнення, відповідно до способів, відомих на даний час у рівні техніки. У цілому, гранули контрольованого вивільнення включають один або декілька полімерів, що знижують швидкість вивільнення лікарської речовини з гранули таким чином, щоб лікарська речовина вивільнялася протягом тривалого періоду часу. Гранули контрольованого вивільнення
55 відрізняються від гранул відстроченого вивільнення тим, що після впливу середовища розчинення вивільнення з гранул контрольованого вивільнення є безупинним протягом тривалого часу, у той час як вивільнення з гранул відстроченого вивільнення відбувається дуже швидко, як тільки на гранули впливає величина рН, вище якої ентросолюбільний полімер відстроченого вивільнення є розчинним. У цілому, композиція полімерного шару
60 контрольованого вивільнення може бути модифікована таким чином, що вивільнення стає

можливим протягом часу в межах від приблизно 1 години до приблизно 24 годин. Зокрема, препарат контрольованого вивільнення може вивільняти активну лікарську речовину протягом 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 і 24 годин.

В одному втіленні даного винаходу гранули контрольованого вивільнення включають композицію, здатну до вивільнення активної сполуки протягом періоду часу в межах від приблизно чотирьох годин до приблизно шести годин. Гранули контрольованого вивільнення цього втілення в цілому включають від приблизно 5 % до приблизно 40 % (мас./мас.) інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, від приблизно 20 % до приблизно 50 % (мас./мас.) інертного ядра, від приблизно 5 % до приблизно 25 % (мас./мас.) полімеру негайного вивільнення, від приблизно 10 % до приблизно 50 % (мас./мас.) полімеру контрольованого вивільнення. В одному аспекті гранули контрольованого вивільнення включають від приблизно 20 % до приблизно 24 % (мас./мас.) інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, від приблизно 30 % до приблизно 40 % (мас./мас.) інертного ядра, від приблизно 9 % до приблизно 13 % (мас./мас.) полімеру негайного вивільнення, від приблизно 25 % до приблизно 35 % (мас./мас.) полімеру контрольованого вивільнення. В одному аспекті гранули контрольованого вивільнення включають від приблизно 25 % до приблизно 35 % (мас./мас.) інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, від приблизно 40 % до приблизно 60 % (мас./мас.) інертного ядра, від приблизно 12 % до приблизно 18 % (мас./мас.) полімеру негайного вивільнення, від приблизно 3 % до приблизно 9 % (мас./мас.) полімеру контрольованого вивільнення.

У додатковому втіленні гранули контрольованого вивільнення включають композицію, здатну до вивільнення активної сполуки протягом часу в межах від приблизно десяти годин до приблизно дванадцяти годин. Гранули контрольованого вивільнення цього втілення в цілому включають від приблизно 10 % до приблизно 50 % (мас./мас.) інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, від приблизно 30 % до приблизно 70 % (мас./мас.) інертного ядра, від приблизно 5 % до приблизно 25 % (мас./мас.) полімеру негайного вивільнення і від приблизно 1 % до приблизно 15 % (мас./мас.) полімеру контрольованого вивільнення. В одному аспекті гранули контрольованого вивільнення включають від приблизно 25 % до приблизно 35 % (мас./мас.) інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, від приблизно 40 % до приблизно 60 % (мас./мас.) інертного ядра, від приблизно 12 % до приблизно 18 % (мас./мас.) полімеру негайного вивільнення і від приблизно 3 % до приблизно 9 % (мас./мас.) полімеру контрольованого вивільнення. В одному аспекті гранули контрольованого вивільнення включають від приблизно 28 % до приблизно 31 % (мас./мас.) інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, від приблизно 47 % до приблизно 51 % (мас./мас.) інертного ядра, від приблизно 14 % до приблизно 16 % (мас./мас.) полімеру негайного вивільнення і від приблизно 5 % до приблизно 7 % (мас./мас.) полімеру контрольованого вивільнення.

Додатковий тип гранул, охоплюваний даним винаходом, являє собою гранулу відстроченого/контрольованого вивільнення. Гранула відстроченого/контрольованого вивільнення поєднує ознаки гранул відстроченого вивільнення, описаних вище, і гранул контрольованого вивільнення, описаних вище, з метою затримки вивільнення лікарської речовини, поки на гранули не впливає рН, більша, ніж величина рН, при якій полімер розчиняється, і потім пролонгованого вивільнення лікарської речовини протягом тривалого періоду часу. Ілюстративно, гранула контрольованого вивільнення, введена окремо, буде, як правило, вивільняти активний компонент протягом тривалого періоду часу, з вивільнення, що починається негайно після прийому. Гранули відстроченого вивільнення, введені окремо, не будуть вивільняти активний компонент, поки навколишнє середовище не буде мати мінімальний рівень рН. Наприклад, рівень рН у кишечнику вище, ніж у шлунку, тому гранула відстроченого вивільнення може бути створена для того, щоб вивільнити активний компонент, як тільки буде досягнутий рівень рН, наявний у кишечнику, без вивільнення активного компонента в областях, де рівень рН нижче, таких як у шлунку. Однак, як тільки рівень рН досягається, вивільнення лікарської речовини, як правило, відбувається швидко.

У цьому втіленні шар полімеру відстроченого вивільнення інкапсулює шар полімеру контрольованого вивільнення, так що пролонговане вивільнення активного компонента, забезпечуване полімером контрольованого вивільнення, не буде починатися, поки гранула відстроченого/контрольованого вивільнення не піддається впливу мінімального рівня рН. Відповідно, фахівець у даній галузі техніки може очікувати, що характеристики гранули відстроченого/контрольованого вивільнення можуть бути змінені так, що полімер відстроченого вивільнення не стане розчинним, поки гранула не піддається впливу рівня рН, що знаходиться в загальному випадку в межах від приблизно 5 до приблизно 10, як описано раніше. Крім того,

гранули відстроченого/контрольованого вивільнення можуть бути розроблені так, щоб вивільняти активний компонент протягом періоду часу в межах від приблизно однієї години до приблизно двадцяти чотирьох годин, як описано раніше.

В одному втіленні даного винаходу гранула відстроченого/контрольованого вивільнення включає ентросолюбільний полімер відстроченого вивільнення з розчинністю на рівнях величини рН, які більше або дорівнюють 6,8, і полімер контрольованого вивільнення, що забезпечує доставку активної сполуки з пролонгуванням більше ніж на чотири-шість годин. Гранули відстроченого/контрольованого вивільнення цього втілення в цілому включають від приблизно 5 % до приблизно 35 % (мас./мас.) інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, від приблизно 20 % до приблизно 50 % (мас./мас.) інертного ядра, від приблизно 5 % до приблизно 20 % (мас./мас.) полімеру негайного вивільнення, від приблизно 5 % до приблизно 20 % (мас./мас.) полімеру контрольованого вивільнення і від приблизно 5 % до приблизно 35 % (мас./мас.) ентросолюбільного полімеру відстроченого вивільнення. В одному аспекті гранули відстроченого/контрольованого вивільнення включають від приблизно 15 % до приблизно 25 % (мас./мас.) інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, від приблизно 30 % до приблизно 40 % (мас./мас.) інертного ядра, від приблизно 8 % до приблизно 14 % (мас./мас.) полімеру негайного вивільнення, від приблизно 8 % до приблизно 15 % (мас./мас.) полімеру контрольованого вивільнення і від приблизно 13 % до приблизно 22 % (мас./мас.) ентросолюбільного полімеру відстроченого вивільнення. В іншому аспекті гранула відстроченого/контрольованого вивільнення включає від приблизно 20 % до приблизно 23 % (мас./мас.) інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, від приблизно 34 % до приблизно 37 % (мас./мас.) інертного ядра, від приблизно 10 % до приблизно 12 % (мас./мас.) полімеру негайного вивільнення, від приблизно 11 % до приблизно 13 % (мас./мас.) полімеру контрольованого вивільнення і від приблизно 17 % до приблизно 20 % (мас./мас.) ентросолюбільного полімеру відстроченого вивільнення.

Фахівець у даній галузі техніки може зрозуміти, що різні гранули модифікованого вивільнення даного винаходу можуть бути виготовлені будь-якими способами, відомими в рівні техніки. Необмежені приклади способів виготовлення гранул включають обробку в киплячому шарі, грануляцію в центрифугі, екструзійну сферонізацію, грануляцію при високому зусиллі зсуву, екструзію з плавленням і нашаровування в розчині або суспензії. У процесі з киплячим шаром полімер негайного вивільнення розчинений у воді, і мікронізована лікарська речовина суспендована в розчині полімеру негайного вивільнення. Ця суспензія потім розпилюється на інертні сферичні гранули основи, такі як цукрові сфери або сфери мікрокристалічної целюлози. Альтернативно, немікронізована лікарська речовина може бути суспендована в розчині полімеру негайного вивільнення, і суспензія може бути пропущена через млин. У способі грануляції в центрифугі інертні гранули поміщають на обертовий диск гранулятора біля основи гранулятора. Мікронізовану лікарську речовину вводять у гранулятор і одночасно розпилюють розчин полімеру негайного вивільнення. Екструзія зі сферонізацією являє собою інший промисловий спосіб для гранул негайного вивільнення, у якому лікарську речовину змішують із сухими ексципієнтами і шляхом додавання розчину зв'язуючого одержують вологу масу, яку екструдують з утворенням схожих на спагеті пасом. Потім екструдат рубають і перетворюють у щільні сферичні гранули, використовуючи сферонізатор. Інший спосіб одержання гранул включає гранулювання при високому зусиллі зсуву. Гранулювання при високому зусиллі зсуву включає сухе змішування активного компонента й інших компонентів. Після цього суміш зволожують додаванням розчину зв'язуючого в змішувачі/грануляторі з високим зусиллям зсуву. Гранули формують після зволоження за рахунок комбінованої дії змішування і помелу. Потім одержані гранули або пелети висушують і просіюють. Додатковий спосіб включає екструзію з плавленням або гранулювання з плавленням. Цей спосіб у цілому включає плавлення звичайно твердого гідрофобного матеріалу зв'язуючого, наприклад воску або подібної речовини, і включення в нього порошкоподібної лікарської речовини. Для одержання дозованої форми контрольованого або пролонгованого вивільнення додаткові гідрофобні матеріали для вивільнення, наприклад етилцелюлоза або нерозчинний у воді акриловий полімер, можуть бути включені в розплавлений воскоподібний гідрофобний матеріал зв'язуючого. Потім здійснюють нашаровування в розчині або суспензії, яке включає спосіб, за допомогою якого розчин або суспензія активного компонента, що містить або не містить зв'язуюче, напильється на вихідні затравки з визначеним розміром частинок в апараті з киплячим шаром або на іншому прийнятному обладнанні. Таким чином, поверхню вихідних затравок покривають лікарською речовиною. Пелети, навантажені лікарською речовиною, висушують для подальших застосувань.

60 Фармацевтичні дозовані форми

Кваліфікований фахівець у даній галузі техніки може зрозуміти, що різні типи гранул, описані тут, з різними профілями вивільнення активної речовини, можуть бути об'єднані в єдині або множинні фармацевтичні дозовані форми для того, щоб забезпечити багаторічну доставку лікарської речовини, такої як інгібітор ксантиноксидоредуктази або інгібітор ксантиноксидази, описані тут. Різні комбінації гранул негайного вивільнення, гранул відстроченого вивільнення, гранул контрольованого вивільнення і гранул відстроченого/контрольованого вивільнення можуть використовуватися, щоб створити різні профілі вивільнення. Повинно бути зрозуміло, що будь-яка потенційна комбінація гранул негайного вивільнення, відстроченого вивільнення, контрольованого вивільнення і відстроченого/контрольованого вивільнення для розподілу інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, описаних тут, знаходиться в рамках даного винаходу.

В одному втіленні даний винахід охоплює єдину фармацевтичну композицію, яка включає як гранули негайного вивільнення, так і гранули відстроченого вивільнення, з розчинністю при рівнях величини рН, які більше або дорівнюють 6,8. Фармацевтична композиція цього втілення включає гранули негайного вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази в кількості в межах від приблизно 20 % до приблизно 40 % (мас./мас.) від загальної маси композиції і гранули відстроченого вивільнення при величині рН 6,8 інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази в кількості в межах від приблизно 60 % до приблизно 80 % (мас./мас.) від загальної маси композиції.

Гранули негайного вивільнення включають: а) інертне ядро в кількості в межах від приблизно 50 % до приблизно 55 % (мас./мас.) від маси гранули негайного вивільнення; і b) шар негайного вивільнення, який інкапсулює інертне ядро, що включає суміш інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази і зв'язуючого, такого як гідроксипропілметилцелюлоза або гідроксипропілцелюлоза, у кількості в межах від приблизно 45 % до приблизно 50 % (мас./мас.) від маси гранули негайного вивільнення, де відношення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази до гідроксипропілметилцелюлози або гідроксипропілцелюлози знаходиться в межах від приблизно 1,5 до приблизно 3. Нерозчинний дезінтегрант, такий як низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза (L-HPC), може бути доданий для прискорення вивільнення активної речовини.

Гранули відстроченого вивільнення до рН 6,8 включають а) інертне ядро в кількості в межах від приблизно 40,5 % до приблизно 43 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого вивільнення; b) шар негайного вивільнення, інкапсулюючий інертне ядро (як описано раніше), у кількості в межах від приблизно 35 % до приблизно 40 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого вивільнення, при відношенні інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази до гідроксипропілметилцелюлози в межах від приблизно 1,5 до приблизно 3; c) шар ентросолуюбильного полімеру відстроченого вивільнення, інкапсулюючий шар негайного вивільнення, що включає ентросолуюбильний полімер відстроченого вивільнення в кількості в межах від приблизно 17 % до приблизно 20 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого вивільнення, де вказаний ентросолуюбильний полімер відстроченого вивільнення включає суміш співполімеру метакрилової кислоти типу А і співполімеру метакрилової кислоти типу В у співвідношенні в межах від приблизно 0,1 до приблизно 0,5; і d) пластифікатор у кількості в межах від приблизно 1 % до приблизно 3 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого/контрольованого вивільнення. В одному аспекті фармацевтичної композиції інгібітор ксантиноксидоредуктази включає фебуксостат, і пластифікатор включає триетилцитрат. В іншому аспекті інгібітор ксантиноксидази у фармацевтичній композиції включає алопуринол, і пластифікатор включає триетилцитрат.

У ще одному втіленні даного винаходу фармацевтична дозована форма включає єдину фармацевтичну композицію, яка включає гранули негайного вивільнення, гранули відстроченого вивільнення, з розчинністю на рівнях величини рН, які більше або дорівнюють 6,0, і гранули відстроченого вивільнення, з розчинністю на рівнях величини рН, які більше або дорівнюють 6,8. Фармацевтична композиція цього втілення включає гранули негайного вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази в кількості в межах від приблизно 25 % до приблизно 35 % (мас./мас.) від повної маси композиції, гранули відстроченого вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази до рН 6,0 у кількості в межах від приблизно 25 % до приблизно 35 % (мас./мас.) від повної маси композиції і гранули відстроченого вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази до рН 6,8 у кількості в межах від приблизно 35 % до приблизно 45 % (мас./мас.) від повної маси композиції.

Гранули негайного вивільнення включають: а) інертне ядро в кількості в межах від приблизно 50 % до приблизно 55 % (мас./мас.) від маси гранули негайного вивільнення; і b) шар негайного вивільнення, інкапсулюючий інертне ядро, що включає суміш інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази і гідроксипропілметилцелюлози в кількості в межах від приблизно 45 % до приблизно 50 % (мас./мас.) від маси гранули негайного вивільнення, при відношенні інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази до гідроксипропілметилцелюлози в межах від приблизно 1,5 до приблизно 3.

Гранули відстроченого вивільнення до pH 6,0 включають: а) інертне ядро в кількості в межах від приблизно 40,5 % до приблизно 43 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого вивільнення до pH 6,0; b) шар негайного вивільнення, інкапсулюючий інертне ядро, що включає суміш інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази і гідроксипропілметилцелюлози в кількості в межах від приблизно 35 % до приблизно 40 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого вивільнення до pH 6,0, при відношенні інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази до гідроксипропілметилцелюлози в межах від приблизно 1,5 до приблизно 3; c) шар ентросолюбільного полімеру відстроченого вивільнення до pH 6,0, інкапсулюючий шар негайного вивільнення, що включає ентросолюбільний полімер відстроченого вивільнення в кількості в межах від приблизно 17 % до приблизно 19 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого вивільнення, де вказаний ентросолюбільний полімер відстроченого вивільнення включає співполімер метакрилової кислоти типу А; і d) пластифікатор у кількості в межах від приблизно 1 % до приблизно 3 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого/контрольованого вивільнення.

Два типи гранул, а саме гранули негайного вивільнення і відстроченого вивільнення до pH 6,0, можуть бути для зручності об'єднані разом у єдину гранулу, застосовуючи зверху покриття негайного вивільнення на покритті відстроченого вивільнення до pH 6,0. Одержана композиція містить а) інертне ядро в кількості в межах від приблизно 25 % до приблизно 35 % (мас./мас.) від маси комбінованої гранули негайного/відстроченого вивільнення до pH 6,0; b) шар негайного вивільнення, інкапсулюючий інертне ядро, що включає суміш інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази і гідроксипропілметилцелюлози в кількості в межах від приблизно 25 % до приблизно 31 % (мас./мас.) від маси комбінованої гранули; c) шар ентросолюбільного полімеру відстроченого вивільнення до pH 6,0, інкапсулюючий шар негайного вивільнення, що включає ентросолюбільний полімер відстроченого вивільнення в кількості в межах від приблизно 11 % до приблизно 15 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого вивільнення, де вказаний ентросолюбільний полімер відстроченого вивільнення включає співполімер метакрилової кислоти типу А; d) пластифікатор у кількості в межах від приблизно 1 % до приблизно 3 % (мас./мас.) від маси гранули негайного/відстроченого вивільнення; і e) шар покриття негайного вивільнення, що включає суміш інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази і гідроксипропілметилцелюлози в кількості в межах від приблизно 23 % до приблизно 29 % (мас./мас.) від маси комбінованої гранули.

Гранули відстроченого вивільнення до pH 6,8 включають: а) інертне ядро в кількості в межах від приблизно 40,5 % до приблизно 43 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого вивільнення; b) шар негайного вивільнення, інкапсулюючий інертне ядро, що включає суміш інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази і гідроксипропілметилцелюлози в кількості в межах від приблизно 35 % до приблизно 40 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого вивільнення, при відношенні інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази до гідроксипропілметилцелюлози в межах від приблизно 1,5 до приблизно 3; c) шар ентросолюбільного полімеру відстроченого вивільнення до pH 6,8, інкапсулюючий шар негайного вивільнення, що включає ентросолюбільний полімер відстроченого вивільнення в кількості в межах від приблизно 17 % до приблизно 20 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого вивільнення до pH 6,8, де вказаний ентросолюбільний полімер відстроченого вивільнення включає суміш співполімеру метакрилової кислоти типу А і співполімеру метакрилової кислоти типу В у співвідношенні в межах від приблизно 0,1 до приблизно 0,5; і d) пластифікатор у кількості в межах від приблизно 1 % до приблизно 3 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого/контрольованого вивільнення, де пластифікатор включає триетилцитрат. В іншому аспекті фармацевтичної композиції інгібітор ксантиноксидоредуктази включає фебуксостат, і пластифікатор включає триетилцитрат. У ще одному аспекті цієї фармацевтичної композиції інгібітор ксантиноксидази включає алопуринол, і пластифікатор включає триетилцитрат.

У додатковому втіленні даного винаходу фармацевтична композиція включає єдину фармацевтичну композицію, яка включає гранули негайного вивільнення і гранули

відстроченого/контрольованого вивільнення, з полімером відстроченого вивільнення, що має розчинність при величині рН щонайменше 6,8 і контрольоване вивільнення від чотирьох до шести годин. Фармацевтична композиція цього втілення включає гранули негайного вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази в кількості в межах від приблизно 20 % до приблизно 40 % (мас./мас.) від загальної маси композиції і гранули відстроченого/контрольованого вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, які мають розчинність на рівнях величини рН, які більше або дорівнюють 6,8, і забезпечують пролонговане вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази в період, що починається через від приблизно 4 години до приблизно 6 годин, у кількості в межах від приблизно 60 % до приблизно 80 % (мас./мас.) від загальної маси композиції. Наприклад, в одному аспекті фармацевтична композиція включає гранули негайного вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази в кількості приблизно 20 % (мас./мас.) від загальної маси композиції, гранули відстроченого вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, що вивільняють до рН 6,8, у кількості приблизно 80 % (мас./мас.) від загальної маси композиції. У ще одному аспекті фармацевтична композиція включає гранули негайного вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази в кількості приблизно 25 % (мас./мас.) від загальної маси композиції, гранули відстроченого вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, що вивільняють до рН 6,8, у кількості приблизно 75 % (мас./мас.) від загальної маси композиції. У ще одному аспекті фармацевтична композиція включає гранули негайного вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази в кількості приблизно 30 % (мас./мас.) від загальної маси композиції, гранули відстроченого вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, що вивільняють до рН 6,8, у кількості приблизно 70 % (мас./мас.) від загальної маси композиції. У ще одному аспекті фармацевтична композиція включає гранули негайного вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази в кількості приблизно 40 % (мас./мас.) від загальної маси композиції, гранули відстроченого вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, що вивільняють до рН 6,8, у кількості приблизно 60 % (мас./мас.) від загальної маси композиції.

Гранули негайного вивільнення включають: а) інертне ядро в кількості в межах від приблизно 50 % до приблизно 55 % (мас./мас.) від маси гранули негайного вивільнення; і b) шар негайного вивільнення, інкапсулюючий інертне ядро, що включає суміш інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази і гідроксипропілметилцелюлози в кількості в межах від приблизно 45 % до приблизно 50 % (мас./мас.) від маси гранули негайного вивільнення, при відношенні інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази до гідроксипропілметилцелюлози в межах від приблизно 1,5 до приблизно 3.

Гранули відстроченого/контрольованого вивільнення включають: а) інертне ядро в кількості в межах від приблизно 34 % до приблизно 37 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого/контрольованого вивільнення; b) шар негайного вивільнення, який інкапсулює інертне ядро, що включає суміш інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази і гідроксипропілметилцелюлози в кількості в межах від приблизно 31 % до приблизно 34 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого/контрольованого вивільнення, де відношення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази до гідроксипропілметилцелюлози знаходиться в межах від приблизно 1,5 до приблизно 2,5; c) шар контрольованого вивільнення, інкапсулюючий шар негайного вивільнення, що включає полімер контрольованого вивільнення в кількості в межах від приблизно 10 % до приблизно 14 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого/контрольованого вивільнення, де вказаний полімер контрольованого вивільнення включає суміш водної дисперсії етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози, при відношенні дисперсії етилцелюлози до гідроксипропілметилцелюлози в межах від приблизно 1,5 до приблизно 3; d) шар відстроченого вивільнення до рН 6,8, інкапсулюючий шар контрольованого вивільнення, що включає полімер відстроченого вивільнення до рН 6,8 у кількості в межах від приблизно 17,5 % до приблизно 20 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого/контрольованого вивільнення, де полімер відстроченого вивільнення включає суміш співполімеру метакрилової кислоти типу А і співполімеру метакрилової кислоти типу В у співвідношенні в межах від приблизно 0,1 до приблизно 0,5; і e) пластифікатор у кількості в межах від приблизно 1 % до приблизно 3 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого/контрольованого вивільнення, де вказаний пластифікатор включає триетилцитрат. В одному аспекті фармацевтичної композиції інгібітор ксантиноксидоредуктази включає фебуксостат, і пластифікатор включає триетилцитрат. У ще

одному аспекті цієї фармацевтичної композиції інгібітор ксантиноксидази включає алопуринол, і пластифікатор включає триетилцитрат.

В іншому втіленні даного винаходу фармацевтична композиція включає єдину фармацевтичну композицію, яка включає гранули негайного вивільнення і гранули контрольованого вивільнення, що здатні до вивільнення активної речовини протягом від приблизно десяти до приблизно дванадцяти годин. Фармацевтична композиція цього втілення в цілому включає гранули негайного вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази в кількості в межах від приблизно 10 % до приблизно 30 % (мас./мас.) від загальної маси композиції і гранули контрольованого вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази, які забезпечують пролонговане вивільнення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази в період, що починається через від приблизно 10 годин до приблизно 12 годин, у кількості в межах від приблизно 70 % до приблизно 90 % (мас./мас.) від загальної маси композиції.

Гранули негайного вивільнення включають: а) інертне ядро в кількості в межах від приблизно 50 % до приблизно 55 % (мас./мас.) від маси гранули негайного вивільнення; і b) шар негайного вивільнення, інкапсулюючий інертне ядро, що включає суміш інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази і гідроксипропілметилцелюлози в кількості в межах від приблизно 45 % до приблизно 50 % (мас./мас.) від маси гранули негайного вивільнення, при відношенні інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази до гідроксипропілметилцелюлози в межах від приблизно 1,5 до приблизно 3.

Гранули 10-12-годинного контрольованого вивільнення включають: а) інертне ядро в кількості в межах від приблизно 47 % до приблизно 51 % (мас./мас.) від маси гранули контрольованого вивільнення; b) шар негайного вивільнення, який інкапсулює інертне ядро, що включає суміш інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази і гідроксипропілметилцелюлози в кількості в межах від приблизно 42 % до приблизно 48 % (мас./мас.) від маси гранули контрольованого вивільнення, де відношення інгібітору ксантиноксидоредуктази або інгібітору ксантиноксидази до гідроксипропілметилцелюлози знаходиться в межах від приблизно 1,5 до приблизно 2,5; і c) шар контрольованого вивільнення, інкапсулюючий шар негайного вивільнення, що включає полімер контрольованого вивільнення, де вказаний полімер контрольованого вивільнення включає суміш етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози, у кількості в межах від приблизно 4 % до приблизно 8 % (мас./мас.) від маси гранули контрольованого вивільнення, при відношенні етилцелюлози до гідроксипропілметилцелюлози в межах від приблизно 1 до приблизно 2. У ще одному аспекті фармацевтичної композиції інгібітор ксантиноксидоредуктази включає фебуксостат. У ще одному аспекті цієї фармацевтичної композиції інгібітор ксантиноксидази включає алопуринол.

Кваліфікований фахівець у даній галузі техніки може зрозуміти, що різні втілення і дозовані форми, описані тут, можуть включати будь-яку дозовану форму, відому в даній галузі. В одному аспекті дозовані форми включають пігулки, таблетки і капсули. Крім того, фармацевтичні композиції можуть мати загальну масу композиції в межах від приблизно 5 мг до приблизно 240 мг. В одному аспекті загальна маса фармацевтичної композиції (загальна маса) складає від приблизно 60 мг до приблизно 100 мг. В іншому аспекті загальна маса фармацевтичної композиції складає приблизно 80 мг.

Способи лікування

Дозовані форми даного винаходу можуть використовуватися при лікуванні множини хворобливих станів. Коли дозовані форми даного винаходу містять фебуксостат, то такі дозовані форми можуть використовуватися при лікуванні станів, таких як, але не обмежуючись перерахованими, подагра, гіперурикемія, простатит, запальне захворювання кишечника, подовження інтервалу QT, інфаркт міокарда, гіпертрофія серця, гіпертензія, нирковокам'яна хвороба, ниркова недостатність, хронічне захворювання нирок, метаболічний синдром (також називаний "синдром Х" і включає щонайменше одне з наступного: абдомінальне ожиріння, атерогенна дисліпідемія, стійкість до інсуліну, непереносимість глюкози, протромбічний стан або прозапальний стан), діабет, діабетична нефропатія, застійна серцева недостатність і т. д. Суб'єкту, що страждає від одного з перерахованих вище хворобливих станів і потребує їх лікування, можна вводити ефективну кількість (або терапевтично ефективну кількість) дозованої форми даного винаходу для лікування вказаних хворобливих станів.

Коли дозовані форми даного винаходу містять алопуринол або оксипуринол, такі дозовані форми можуть використовуватися при лікуванні таких станів, але не обмежуючись перерахованими, як подагра, гіперурикемія, простатит, запальне захворювання кишечника, подовження інтервалу QT, інфаркт міокарда, гіпертрофія серця, гіпертензія, нирковокам'яна хвороба, ниркова недостатність, хронічне захворювання нирок, метаболічний синдром (також

називаний "синдром Х" і включає щонайменше одне з наступного: абдомінальне ожиріння, атерогенна дисліпідемія, стійкість до інсуліну, непереносимість глюкози, протромбічний стан або прозапальний стан), діабет, діабетична нефропатія, застійна серцева недостатність і т. д. Суб'єкту, що страждає від одного з перерахованих вище хворобливих станів і потребує їх лікування, можна вводити ефективну кількість (або терапевтично ефективну кількість) дозованої форми даного винаходу для лікування вказаних хворобливих станів.

Далі представлені приклади, призначені для ілюстративних цілей розкриття даного винаходу, але не для обмеження.

ПРИКЛАД 1: Способи одержання високого рівня ігнібування ксантиноксидази - Порівняльний приклад

У здорових людей після перорального прийому фебуксостату його абсорбція відбувається в більшості випадків приблизно через 1 годину (тобто, t_{\max} складає приблизно одну годину). Крім того, кліренс фебуксостату з плазми при пероральному прийомі складає приблизно 7,3-15,1 л/год., з часом ефективного напівжиття приблизно шість (6) годин. Фактично, лікарська речовина сильно зв'язана з альбуміном у крові (~99,3 %) і, імовірно, має удаваний об'єм розподілу від низького до середнього, що приблизно дорівнює 0,7 л/кг.

Незважаючи на відносно короткий час ефективного напівжиття фебуксостату, клінічні дослідження показали, що для препарату негайного вивільнення, що містить всього 10 мг фебуксостату, дозування в режимі один раз на день знижує концентрацію сечової кислоти з мінімальними коливаннями концентрації сечової кислоти здорових суб'єктів. Це відбувається через природу фармакокінетичного (PK) - фармакодинамічного (PD) взаємозв'язку між концентраціями фебуксостату (маркер PK) у плазмі і концентраціями сечової кислоти в сироватці (маркер PD). Дозована форма фебуксостату негайного вивільнення, що містить всього 10 мг, при дозуванні в режимі один раз на день, як очікують, ефективно зменшить і підтримає концентрацію сечової кислоти в сироватці в терапевтичних цілях (тобто <6 мг/дл) у пацієнта з подагрою з низькою концентрацією сечової кислоти в сироватці (тобто 7 мг/дл); однак ці дозовані форми не здатні підтримати високий ступінь ігнібування, а саме щонайменше 80 %-е ігнібування ферменту ксантиноксидази протягом інтервалу дозування (а саме 24 години) навіть після багаторазового дозування.

Таблиця 1, нижче, показує результати, одержані при вивченні фебуксостату на Фазі 1 мультидозового, рандомізованого, плацебо-контрольованого, подвійного сліпого, одноцентрового, мультилокалізованого дослідження з підвищенням дози. Це дослідження дозволило оцінити фармакокінетику і фармакодинаміку фебуксостату у здорових суб'єктів. У цьому дослідженні пероральні дози дозованої форми фебуксостату негайного вивільнення варіювалися від 10 мг один раз на день до 240 мг один раз на день (надалі "QD"), а також складали 30 мг два рази на день (надалі "BID"). Плазма, сироватка і зразки сечі збиралися для визначення концентрацій фебуксостату і метаболітів, сечової кислоти, ксантину і гіпоксантину. Зразки піддавали аналізу методом високоефективної рідинної хроматографії.

Таблиця 1

Фармакокінетика і фармакодинаміка фебуксостату з профілями
множинного вивільнення, що вводиться в множинних дозах

Доза	t_{max} (год.)	C_{max} мкг/мл	AUC^a (мкг год./мл)	$t_{1/2}^b$ (год.)	V_z/F (л)	Cl/F (л/год.)	C_{max}/D	AUC^a/D
10 мг QD								
День 1	0.99	0.3362	0.7269	1.5 (1.5)	38.2	15.12	0.0336	0.0727
День 14	0.70	0.3995	0.9505	3.0 (2.0)	42.7	11.39	0.0399	0.0950
20 мг QD								
День 1	1.06	1.1123	2.1816	3.2 (2.6)	29.2	10.00	0.0556	0.1091
День 14	0.89	0.9342	2.1125	4.7 (3.8)	33.3	10.01	0.0467	0.1056
30 мг QD								
День 1	0.72	1.1192	2.5469	9.2 (4.6)	75.0	12.37	0.0373	0.0849
День 14	0.89	1.2835	2.5681	6.7 (5.7)	62.7	12.19	0.0428	0.0856
40 мг QD								
День 1	1.44	1.5282	3.9770	4.2 (3.8)	48.7	12.60	0.0382	0.0994
День 14	1.19	1.8221	4.2998	10.3 (6.3)	49.5	10.63	0.0456	0.1075
50 мг QD								
День 1	0.78	1.9697	4.4073	5.0 (4.5)	43.2	12.38	0.0394	0.0881
День 14	1.14	1.7917	4.3785	10.1 (6.7)	59.1	12.30	0.0358	0.0876
70 мг QD								
День 1	1.00	3.0819	6.9335	5.0 (4.7)	41.6	11.21	0.0440	0.0990
День 14	1.10	2.6899	6.9489	12.5 (8.5)	54.1	10.95	0.0384	0.0993
90 мг QD								
День 1	0.95	3.4806	9.0927	9.3 (6.8)	56.7	11.68	0.0387	0.1010
День 14	0.95	4.0589	9.6467	14.6 (10.0)	63.7	11.17	0.0451	0.1072
120 мг QD								
День 1	1.00	4.4720	11.3131	11.4 (9.1)	57.8	11.09	0.0373	0.0943
День 14	1.11	5.3076	11.9599	18.2 (11.9)	55.1	10.47	0.0442	0.0997
160 мг QD								
День 1	0.75	7.2978	20.7463	10.7 (9.8)	40.7	8.22	0.0456	0.1297
День 14	0.80	8.7711	22.2821	11.8 (9.5)	36.1	7.82	0.0548	0.1393
180 мг QD								
День 1	1.07	8.3986	25.5887	23.6 (11.0)	54.6	7.75	0.0467	0.1422
День 14	1.00	8.0488	23.9545	20.8 (15.8)	45.6	8.07	0.0447	0.1331
240 мг QD								
День 1	1.06	8.3858	28.2692	12.7 (10.2)	54.6	9.53	0.0349	0.1178
День 14	0.94	11.2630	34.9763	9.9 (8.1)	31.3	7.28	0.0469	0.1457
30 мг BID								
День 1	0.90	1.3091	2.8169	4.0 (3.8)	34.4	11.30	0.0436	0.0939
День 14 (перша половина дня)	0.70	1.4882	2.9146	4.9 (4.8)	41.1	10.81	0.0496	0.0972
День 14 (друга половина дня)	1.75	0.8986	3.3083	11.1 (5.8)	61.0	9.88	0.0300	0.1103

a - AUC належить до $AUC_{0-\infty}$, AUC_{24} і AUC_{12} на день 1 (QD і BID), на день 14 (QD) і день 14 (BID), відповідно;

b - середнє арифметичне (гармонічна середня).

- Крім того, відсоток ігнібування ксантиноксидази на 12, 16 і 24 години (після дозування) при багаторазовому дозуванні дозованих форм негайного вивільнення, що містять 70 мг і 120 мг фебуксостату, здоровим суб'єктам, був обчислений з використанням Рівняння 1, представленого нижче. Результати цього обчислення були включені в Рівняння 2, обговорені нижче, і результати Рівняння 2 перераховані в таблиці 2 нижче:
- відсоток ігнібування ("% ігнібування") ксантиноксидази (XOD):

$$\% \text{ інгібування } \text{XOD} = 100 \frac{C \cdot f_u}{C \cdot f_u + K_i},$$

де С = концентрація фебуксостату в плазмі,

f_u = вільна фракція фебуксостату в плазмі, і

K_i = константа інгібування ксантиноксидази фебуксостатом.

- 5 Концентрація фебуксостату в плазмі може бути визначена з використанням валідованої високоефективної рідинної хроматографії з флуоресцентною детекцією (див. Biopharmaceutics Coordinating Committee in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: bioanalytical method validation. May 2001 і Mayer M. et al., American Journal of Therapeutics, 12:22-34 (2005), кожний з яких включений у вигляді посилання). Нижня межа
- 10 кількісного визначення фебуксостату в пробі плазми об'ємом 0,5 мл складала 0,01 мкг/мл.

Значення f_u може бути визначене за допомогою аналізу зв'язування in vitro ^{14}C фебуксостату при номінальній концентрації 1 мкг/мл з використанням методу рівноважного діалізу, що добре відомий у даній галузі. Наприклад, частка f_u для фебуксостату була визначена як $0,9 \pm 0,2$ у нормальних пацієнтів і як $1,2 \pm 0,2$ у пацієнтів з важкою нирковою недостатністю (див. Mayer M. et al., American Journal of Therapeutics, 12:22-34 (2005), включено посиланням). В іншому дослідженні, з більшим числом суб'єктів, частка вільної фракції фебуксостату в плазмі була визначена як $0,7 \pm 0,1$ у чоловічій, жіночій, підлітковій і літній групі випробуваних суб'єктів (див. Khosravan R. et al., Clinic. Pharmacology & Therapeutics, P50 (2005), включено посиланням).

Значення K_i для фебуксостату було визначене з використанням аналізу ксантиноксидази, такого, як описано в Osada Y. et al., European J. Pharmacology, 241:183-188 (1993), включено сюди у вигляді посилання. Більш конкретно, K_i для фебуксостату була визначена як 0,7 нМ і 0,6 нМ, відповідно (див. Osada Y. et al., European J. Pharmacology, 241:183-188 (1993); і Takano Y. et al., Life Sciences, 76:1835-1847 (2005)). Значення K_i для фебуксостату, відоме з рівня техніки, складає 0,6 нМ (див. Takano Y. et al., Life Sciences, 76:1835-1847 (2005), включено посиланням).

25 Крім того, концентрації фебуксостату, що забезпечують 50, 60, 70, 80, 90, 95 і 99 %-е інгібування активності ксантиноксидази, були обчислені з використанням наведеного нижче Рівняння 2 (основане на обчисленнях, зроблених вище з використанням Рівняння 1). Результат цього обчислення для всіх режимів дозування представлений нижче в таблиці 2.

Рівняння 2

30
$$C = \frac{\% \text{ інгібування } \text{XOD} \cdot K_i}{(100 - \% \text{ інгібування } \text{XOD}) \cdot f_u},$$

де С = концентрація фебуксостату в плазмі,

f_u = вільна фракція фебуксостату в плазмі, і

K_i = константа інгібування ксантиноксидази фебуксостатом.

Таблиця 2

Відсоток інгібування після введення препарату IR (негайного вивільнення)

Режим дозування	Час після дозування			
	8 годин	12 годин	16 годин	24 години
10 мг QD	43,6	27,3	0	0
20 мг QD	55,9	54,0	42,8	0
30 мг QD	62,3	52,5	37,1	35,9
40 мг QD	69,8	55,9	43,3	36,2
50 мг QD	77,9	64,9	49,1	38,5
70 мг QD	81,2	66,3	56,0	35,3
80 мг QD*	82,7	71,9	60,8	37,0
90 мг QD	85,6	77,7	68,1	50,3
120 мг QD	89,0	82,6	75,8	60,5
160 мг QD	93,9	90,9	81,4	67,6
180 мг QD	94,7	91,7	81,5	68,4
240 мг QD	95,7	91,4	86,5	72,4

* Дані, що стосуються 80 мг, є результатом модельованих даних, використовуваних для обчислення модельованої частки інгібування.

Як показано в таблиці 2, навіть коли суб'єкти одержали високі дози фебуксостату (120 мг), не було досягнуте інгібування ферменту ксантиноксидази щонайменше на рівні 80 % через шістнадцять (16) годин. Додатково, інші дослідження, що включають дозовані форми 120 мг фебуксостату негайного вивільнення, продемонстрували, що такі дозовані форми забезпечують C_{\max} приблизно 3,9 і приблизно 4,2 мкг/мл, і показали щонайменше 80 %-е інгібування ксантиноксидази протягом приблизно чотирнадцяти (14) годин. Подальші дослідження, що включають дозовані форми 240 мг фебуксостату негайного вивільнення, продемонстрували, що такі дозовані форми забезпечують C_{\max} 10,2 мкг/мл, і показали щонайменше 80 %-е інгібування ксантиноксидази протягом приблизно 22 годин. Тому, беручи до уваги ці результати, автори прийшли до створення дозованих форм з модифікованим вивільненням за даним винаходом. Ці дозовані форми показують високі рівні (щонайменше 80 %) інгібування ксантиноксидази протягом періоду більше шістнадцяти (16) годин, не піддаючи пацієнта ризику через недодержання режиму лікування. Дозовані форми даного винаходу підтримують високі рівні інгібування ферменту ксантиноксидази при схожих або більш низьких повних рівнях впливу в плазмі, в порівнянні з високими дозами фебуксостату (а саме 120 мг і 240 мг QD).

ПРИКЛАД 2: Оцінка плазмових профілів для препаратів фебуксостату пролонгованого вивільнення

У світлі фармакокінетичних даних, що стосуються препарату фебуксостату негайного вивільнення, включених в приклад 1, автори продовжили оцінку плазмових профілів для різних препаратів пролонгованого вивільнення. Зокрема, автори оцінили плазмові профілі для трьох типів препаратів: препарати пролонгованого вивільнення, препарати двостадійного вивільнення і препарати тристадійного вивільнення. Інформація по плазмових профілях для препаратів пролонгованого вивільнення основана на даних для препаратів з полімерним компонентом, який забезпечує вивільнення фебуксостату з постійною швидкістю протягом тривалого часу, і препарат може бути оснований на технології, такий як матричний препарат. Оцінні дані для препарату двостадійного вивільнення одержані для препарату фебуксостату, що містить гранули негайного вивільнення і гранули, які вивільняють фебуксостат приблизно через 5 годин. Оцінні дані для препарату тристадійного вивільнення одержані для препарату фебуксостату, що містить гранули негайного вивільнення, гранули, які вивільняють фебуксостат приблизно через 5 годин, і гранули, які вивільняють фебуксостат приблизно через 10 годин. Встановлені плазмові профілі для різних препаратів можуть бути знайдені в таблиці 3. Потрібно зазначити, що інформація, яка стосується плазмових профілів препаратів негайного вивільнення, представлена в таблиці 3, являє собою фактичні дані, одержані в клінічному тестуванні.

Таблиця 3

Оцінка плазмових профілів для препаратів фебуксостату пролонгованого вивільнення

Препарат	Режим дозування	T_{\max} (год.)	C_{\max} (мкг/мл)	C_{\min} (мкг/мл)	AUC_{∞} (мкг·год./мл)	Тривалість часу, коли $C > 0,1$ мкг/мл (год.)
IR*	80 QD	0,5	3,06	0,0159	7,99	8
SR	80 QD	2,5	0,99	0,020	7,32	13,75
2PS-5h	80 QD	5,75	1,69	0,025	7,46	15
3PS-5h	80 QD	5,5	0,77	0,028	5,95	17,25

* Плазмові профілі для препаратів негайного вивільнення являють собою актуальні дані, а не оцінні величини.

ПРИКЛАД 3: Біодоступність фебуксостату, що вивільняється в різних ділянках шлунково-кишкового тракту

Автори перевірили відносне біонакопичення для 80 мг фебуксостату, що вивільняється в проксимальній тонкій кишці, дистальній тонкій кишці і товстій кишці у 12 здорових чоловіків, в порівнянні з біонакопиченням для дозованої форми негайного вивільнення.

Суб'єктам були довільно надані еквівалентні номери послідовностей режимів від першого до четвертого, як представлено в таблиці 4. До суб'єктів застосовувався режим по перехресній схемі, згідно з випадковим списком. Додаткові періоди (до 2 на суб'єкт) були додані, де мали місце проблеми вивільнення доз, і було потрібне повторення режиму. Була перерва щонайменше 7 днів між дозою в один період і наступною дозою в подальший період.

Суб'єкти і схема режимів для введення фебуксостату

Послідовність	Номер суб'єкта	Період 1	Період 2	Період 3	Період 4
1	3	Режим А	Режим В	Режим С	Режим D
2	3	Режим В	Режим А	Режим D	Режим С
3	3	Режим С	Режим D	Режим А	Режим В
4	3	Режим D	Режим С	Режим В	Режим А

Режим А: таблетки фебуксостату 80 мг негайного вивільнення (референсний препарат).

Режим В: капсули InteliSite, що містять 80 мг фебуксостату, де лікарська речовина вивільняється в проксимальній тонкій кишці.

Режим С: капсули InteliSite, що містять 80 мг фебуксостату, де лікарська речовина вивільняється в дистальній тонкій кишці.

Режим D: капсули InteliSite, що містять 80 мг фебуксостату, де лікарська речовина вивільняється в товстій кишці.

Зразки крові були одержані до дозування (0 годин) в день 1 для кожного періоду і до того, як лікарський препарат, що проходить клінічне випробування, був вивільнений з капсули InteliSite (преактивація 0 годин) для Режимів В, С і D, і через 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 30 і 36 годин після дозування таблетки або вивільнення фебуксостату у вибраній області шлунково-кишкового тракту. Концентрації фебуксостату в плазмі були визначені в зразках, оброблених EDTA, з використанням валідованого рідинного хроматографічного аналізу з мас-спектрометричною детекцією, з використанням позитивної розпилювальної іонізації в приладі PPD (Richmond, VA). У способі застосовувалося осадження білка ацетонітрилом в аліквотах плазми об'ємом 100 мкл, з нижньою межею виявлення 10,0 нг/мл.

Фармакокінетичні параметри для фебуксостату були оцінені з використанням стандартних модельно-незалежних методів. Обчислення були виконані з використанням WinNonlin Pro Version 5.2 (Mountain View, CA, USA). Були обчислені описові статистичні показники для фармакокінетичних оцінок параметрів. Дисперсійний аналіз (ANOVA) був виконаний для фебуксостату відносно T_{max} і натуральних логарифмів C_{max} , $AUC_{(0-t_{lqc})}$ і $AUC_{(0-inf)}$, з урахуванням факторів для послідовностей, суб'єктів в межах послідовностей, періодів і режимів. Ефект вивільнення в проксимальній тонкій кишці, дистальній тонкій кишці і товстій кишці на біонакопичення фебуксостату був оцінений за допомогою точкової оцінки і 90 %-их довірчих інтервалів для відношення центральних значень для C_{max} і AUC фебуксостату для Режиму В відносно Режиму А, для Режиму С відносно Режиму А і для Режиму D відносно Режиму А, відповідно. Суб'єктам, у яких було відмічене неприйнятне вивільнення з капсул, дозволили повторити до двох додаткових періодів, після того, як їх запланована послідовність завершилася. Для цілей ANOVA, пропущені або неповні дані по періодах з неприйнятним вивільненням з капсул були замінені даними, одержаними в рамках відповідних періодів повторів, використовуючи початково запланований режим періоду.

Профілі "середня концентрація-час" для фебуксостату в плазмі (лінійні і логарифмічно-нормальні формати) для кожного режиму і ділянки поглинання зображені на фіг. 1. Узагальнені середні фармакокінетичні оцінки параметрів для фебуксостату після єдиної дози 80 мг фебуксостату для всіх чотирьох періодів показані в таблиці 5. Всі концентрації фебуксостату в плазмі, одержані від кожного суб'єкта, використовувалися для оцінок фармакокінетичних параметрів; однак у суб'єкта 017-JDF (рандомізований номер 112) мав місце суттєвий низький вплив на плазму (C_{max} і AUC) через очевидне відстрочене вивільнення (приблизно 3 години) лікарської речовини в дистальній частині тонкої кишки (Режим С), в порівнянні зі всіма іншими суб'єктами. При вивільненні фебуксостату в дистальній частині кишечника у суб'єкта 017-JDF, значення C_{max} становило 5-13 %, значення AUC становило 12-28 % від значень, спостережуваних у всіх інших суб'єктів. У зв'язку з цим дані, одержані від цього суб'єкта відносно вивільнення в дистальній частині кишечника, не були включені в статистичний аналіз.

Таблиця 5

Оцінка середніх фармакокінетичних параметрів для фебуксостату, після прийому однієї дози фебуксостату 80 мг

	T_{max} (год.)	C_{max} (нг/мл)	AUC(0-t_{lqc}) (нг·год./мл)	AUC(0-inf) (нг·год./мл)
Фебуксостат 80 мг негайного вивільнення, референтний препарат (Режим А)				
Вибірка, N	12	12	12	12
Середнє	1.42	2650.83	7944.75	8051.70
Стандартне відхилення	1.08	762.84	3265.12	3277.36
Мінімал.	0.50	1610.00	4394.53	4494.66
Максимал.	4.00	4550.00	13795.70	13873.87
Фебуксостат 80 мг з вивільненням в проксимальній частині тонкого кишечника (Режим В)				
Вибірка, N	12	12	12	12
Середнє	0.50	3026.67	7600.62	7703.35
Стандартне відхилення	0.18	1491.51	3039.19	3042.99
Мінімал.	0.25	1480.00	4441.30	4524.33
Максимал.	1.00	6540.00	14797.40	14904.24
Фебуксостат 80 мг з вивільненням в дистальній частині тонкого кишечника (Режим С)				
Вибірка, N	12	12	12	12
Середнє	0.73	2561.83	5964.61	6072.24
Стандартне відхилення	0.29	1055.49	2352.75	2352.01
Мінімал.	0.25	212.00	1021.80	1182.78
Максимал.	1.00	4400.00	9839.35	9967.74
Фебуксостат 80 мг з вивільненням в дистальній частині тонкого кишечника, без даних суб'єкта 017 (Режим С)				
Вибірка, N	11	11	11	11
Середнє	0.77	2775.45	6413.95	6516.73
Стандартне відхилення	0.26	789.36	1850.34	1864.71
Мінімал.	0.50	1660.00	4144.80	4218.01
Максимал.	1.00	4400.00	9839.35	9967.74
Фебуксостат 80 мг з вивільненням в товстій кишці (Режим D)				
Вибірка, N	12	12	12	12
Середнє	3.25	382.50	2761.97	2953.24
Стандартне відхилення	1.91	173.04	1119.74	1094.88
Мінімал.	0.50	100.00	1299.93	1455.35
Максимал.	6.00	630.00	5259.23	5411.25

Режим А: фебуксостат 80 мг негайного вивільнення, референтний препарат.

Режим В: фебуксостат 80 мг з вивільненням в проксимальній частині тонкого кишечника.

Режим С: фебуксостат 80 мг з вивільненням в дистальній частині тонкого кишечника.

Режим D: фебуксостат 80 мг з вивільненням в товстій кишці.

Після введення 80 мг фебуксостату, що вивільняється в проксимальній частині тонкої кишки (Режим В) або в дистальній частині тонкої кишки (Режим С), середнє значення T_{max} склало на 65 % і на 49 % менше (46 % з виключеним суб'єктом 017-JDF) в порівнянні з таблеткою негайного вивільнення (Режим А). У товстій кишці (Режим D) середнє значення T_{max} було більше ніж в два рази вище, ніж у таблетки негайного вивільнення (Режим А). Коли фебуксостат вивільнявся в проксимальній частині (Режим В) або в дистальній частині (Режим С) тонкої

кишки (незважаючи на суб'єкта 017-JDF), обидва середніх значення C_{\max} приблизно дорівнювали середньому значенню C_{\max} , що одержане у випадку таблетки негайного вивільнення (Режим А); в той же час, середнє значення C_{\max} фебуксостату для товстої кишки (Режим D) становило 14 % від середнього значення C_{\max} для таблетки негайного вивільнення (Режим А). Середні значення AUC фебуксостату загалом були схожі після вивільнення фебуксостату в проксимальній частині тонкої кишки (Режим В) і у випадку таблетки негайного вивільнення (Режим А); однак для випадку дистального вивільнення (Режим С) середні значення AUC були знижені до 75 % (до 81 % при виключенні суб'єкта 017-JDF), в порівнянні з середнім значенням AUC для таблетки негайного вивільнення (Режим А). Після вивільнення фебуксостату в товстій кишці (Режим D) середні значення AUC становили приблизно 35 % від середнього значення AUC для таблетки негайного вивільнення (Режим А).

Статистичні оцінки по біодоступності фебуксостату, що приймається (Режими В, С і D), відносно фебуксостату негайного вивільнення (Режим А), були оцінені за допомогою точкових оцінок і 90 %-их довірчих інтервалів для відношень центральних значень C_{\max} , $AUC_{(0-tlqc)}$ і $AUC_{(0-inf)}$ і відображені в таблиці 6 (виключаючи дані по вивільненню в дистальній ділянці тонкої кишки у суб'єкта 017-JDF).

Таблиця 6

**Статистична оцінка біодоступності для Режимів В, С і D
в порівнянні з Режимом А**

Параметр	Точкова оцінка відносної біодоступності	90%-ий довірчий інтервал для точкової оцінки
Режим В в порівнянні з Режимом А		
C_{\max}	1.0660	(0.7988 – 1.4226)
$AUC_{(0-tlqc)}$	0.9663	(0.7731 – 1.2078)
$AUC_{(0-inf)}$	0.9663	(0.7839 – 1.1911)
Режим В в порівнянні з Режимом А (суб'єкт 017-JDF виключений)		
C_{\max}	1.0555	(0.7810 – 1.4267)
$AUC_{(0-tlqc)}$	0.8405	(0.6659 – 1.0609)
$AUC_{(0-inf)}$	0.8429	(0.6776 – 1.0487)
Режим D в порівнянні з Режимом А		
C_{\max}	0.1356	(0.1015 – 0.1811)
$AUC_{(0-tlqc)}$	0.3475	(0.2777 – 0.4347)
$AUC_{(0-inf)}$	0.3706	(0.3004 – 0.4572)

Режим А: фебуксостат 80 мг негайного вивільнення, референтний препарат.

Режим В: фебуксостат 80 мг з вивільненням в проксимальній частині тонкого кишечника.

Режим С: фебуксостат 80 мг з вивільненням в дистальній частині тонкого кишечника.

Режим D: фебуксостат 80 мг з вивільненням в товстій кишці.

Основані на даних від 12 суб'єктів (11 для дистального вивільнення в кишечнику - Режим С), 90 %-і довірчі інтервали для відношень середніх значень, коли 80 мг фебуксостату вводилися для вивільнення в проксимальній частині тонкої кишки, в дистальній частині тонкої кишки або в товстій кишці (Режими В, С або D, відповідно), відносно дозування таблетки негайного вивільнення (Режим А), були за межами біоеквівалентного ліміту, що складає від 0,80 до 1,25, для значень C_{\max} , $AUC_{(0-tlqc)}$ або $AUC_{(0-inf)}$ фебуксостату. Центральні значення C_{\max} фебуксостату для проксимального (Режим В) і дистального (Режим С) вивільнення були приблизно на 7 % і на 6 %, відповідно, більше, ніж центральне значення C_{\max} після прийому таблетки негайного вивільнення (Режим А). Центральні значення AUC для проксимального вивільнення (Режим В) або дистального вивільнення (Режим С) були знижені приблизно на 3 % і 16 %, відповідно, в порівнянні з показниками після прийому таблетки негайного вивільнення (Режим А). Центральні значення C_{\max} , $AUC_{(0-tlqc)}$ або $AUC_{(0-inf)}$ для випадку вивільнення в товстій кишці (Режим D) складали відповідно 14 %, 35 % і 37 % від значень, одержаних після прийому таблетки негайного вивільнення (Режим А).

Відповідно, було встановлено, що після прийому одиної пероральної дози 80 мг фебуксостату, що вивільняється в проксимальній ділянці тонкої кишки, в дистальній ділянці тонкої кишки або в товстій кишці (Режими В, С або D), 12 здоровими чоловіками (виключаючи суб'єкта 017-JDF для випадку вивільнення в ділянці тонкої кишки), системний вплив фебуксостату не був біоеквівалентним прийому таблетки 80 мг фебуксостату негайного вивільнення (Режим А).

Крім того, автори винаходу використали дані оцінок, включені в таблиці 3, 4 і 5, для представлення фіг. 2-4. Автори обчислили оцінні фармакокінетичні значення абсорбції фебуксостату в різних частинах шлунково-кишкового тракту (тобто в шлунку, в проксимальній ділянці тонкої кишки, в дистальній ділянці тонкої кишки і в товстій кишці) і використовували ці параметри для створення логарифмічно-лінійних графіків залежності концентрації фебуксостату в плазмі від часу для різних дозованих форм, включаючи препарат 80 мг фебуксостату з тристадійним вивільненням, препарат 80 мг фебуксостату з двостадійним вивільненням і включаючи препарат 80 мг фебуксостату пролонгованого вивільнення (ER).

ПРИКЛАД 4: Препарати матричних таблеток з модифікованим вивільненням

Дозовані форми з модифікованим вивільненням, які безперервно вивільняють інгібітор ксантиноксидоредуктази, а саме фебуксостат, були виготовлені як матричні таблетки, що містять компоненти, показані на фіг. 5 (інгредієнти вказані у відсотках по масі). Більш конкретно, таблетки були виготовлені вологим гранулюванням з використанням гранулятора Black & Decker Handy Chopper. Порядок, в якому були додані компоненти, не був важливий. Для одержання кінцевої суміші використовували V-блендер (Blend Master Lab, LC 9292659). Таблетки пресувалися в моделюючому пресі з використанням оснащення для круглої форми (A-2308) або для овальної форми (A-2253). Для кожної з дозованих форм, показаних на фіг. 5, були визначені характеристики вивільнення лікарської речовини, і одержані профілі розчинення показані на фіг. 6. Більш конкретно, відносно характеристик вивільнення лікарської речовини і профілів розчинення, пероральні дозовані форми фебуксостату, які описані тут і містять інгредієнти, показані на фіг. 5, були оцінені по розчиненню в 900 мл 0,5М фосфатного буфера, рН 6,8, зрівноваженого при $37 \pm 0,5$ °C, використовуючи спосіб з лопатевою мішалкою (апарат 2 по USP) при 50 об./хв. Проби аліквот були взяті в різні часові інтервали і проаналізовані з використанням вискоефективної рідинної хроматографії. Композиції, показані на фіг. 5, представляють препарати фебуксостату пролонгованого вивільнення.

ПРИКЛАД 5: Дозовані форми з тристадійним вивільненням

Дозовані форми з тристадійним вивільненням інгібітору ксантиноксидоредуктази, такого як фебуксостат, можуть бути виготовлені, як такі, що містять інгредієнти (показані у відсотках по масі), перераховані в таблиці 7 нижче. Ці дозовані форми включають три (3) набори гранул. Гранула А призначена для вивільнення активного агента в шлунку. Гранула В призначена для вивільнення активного агента в порожній кишці. Гранула С призначена для вивільнення активного агента в дистальній частині клубової кишки і висхідній частині ободової кишки.

Більш конкретно, шар, навантажений активним агентом, може бути нанесений розпиленням водної суспензії активного агента на множину нейтральних ядер, для того щоб одержати множину гранул, що несуть лікарську речовину. Ці гранули лікарської речовини ідентифіковані як "Гранула А". Першу частину гранул А видаляють і потім покривають дисперсією співполімеру метакрилової кислоти (такою як Eudragit® L30D-55 або Eudragit® L100-55), яка містить активну речовину. Дисперсія співполімеру метакрилової кислоти може бути нанесена на гранули А шляхом розпилення водної суспензії безпосередньо на гранули А. Ці гранули А, покриті співполімером метакрилової кислоти, далі позначаються як "Гранули В". Другу частину гранул А видаляють і покривають водною дисперсією, яка містить суміш співполімеру метакрилової кислоти типу А (як Eudragit® L100 і Eudragit® L12.5) і типу В (як Eudragit® S100 і Eudragit® S12.5) і активного агента. Ця водна дисперсія, що містить суміш співполімеру метакрилової кислоти типу А і типу В, може бути нанесена на гранули А розпиленням цієї суміші безпосередньо на гранули А. Ці покриті гранули А далі позначаються як "Гранули С". Потім гранули А, що залишаються, змішують разом з гранулами В і С і заповнюють ними тверді желатинові капсули розміру 0.

Таблиця 7

Препарати фебуксостату з модифікованим вивільненням

Компоненти	Гранули А	Гранули В	Гранули С
Фебуксостат	20,0	20,0	80,0
Сфери мікрокристалічної целюлози	20,0	20,0	80,0
Лимонна кислота	7,0	7,0	15,0
Сахароза	25,0	25,0	50,0
Низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза	5,0	5,0	20,0
Eudragit L30D-55		15,0	
Поліетиленгліколь		2,0	
Двоокис титану		1,0	
Тальк		2,0	
Співполімер метакрилової кислоти типу В			30,0
Співполімер метакрилової кислоти типу А			45,0
Триетилцитрат			6

Фіг. 2 показує передбачуваний плазмовий профіль для дозованої форми, що має три типи гранул (тристадійне вивільнення), як показано в таблиці 7 вище (яка включає всі три типи гранул). Зокрема, фіг. 2 показує передбачуваний профіль концентрації фебуксостату в плазмі у часі, після множинних дозувань дозованої форми фебуксостату контрольованого вивільнення (гранули з тристадійним вивільненням, IR (негайне вивільнення) = 24 мг, CR (контрольоване вивільнення) = 24 мг, що вивільняються через 5 годин, CR=32 мг, що вивільняються через 10 годин), використовуючи людські фармакокінетичні дані для людини з Прикладів 1-3 і інших досліджень і двокомпартментну модель абсорбції першого порядку, а також порівняння з передбачуваним плазмовим профілем 80 мг препарату з негайним вивільненням.

ПРИКЛАД 6: Композиція з 30 % гранул фебуксостату негайного вивільнення і 70 % гранул фебуксостату відстроченого вивільнення до pH 6,8

Була створена наступна композиція, як система доставки з двостадійним вивільненням лікарської речовини, в якій одна капсула включає два типи гранул. Гранули першої стадії вивільнення складаються з 24 мг фебуксостату негайного вивільнення, де фебуксостат негайно вивільняється після прийому пацієнтом. Гранули другої стадії вивільнення складаються з 56 мг фебуксостату відстроченого вивільнення до pH 6,8, де фебуксостат вивільняється, коли гранули піддаються впливу pH при величині щонайменше 6,8. У таблицях 8 і 9 нижче перераховані компоненти гранул негайного вивільнення і відстроченого вивільнення до pH 6,8.

Таблиця 8

Склад гранул фебуксостату негайного вивільнення

Інгредієнт	Вміст (%)
Фебуксостат	31,5
Цукрові сфери	52,25
Гіпромелоза	16,25

Таблиця 9

Склад гранул фебуксостату відстроченого вивільнення до pH 6,8

Інгредієнт	Вміст (%)
Фебуксостат	25,2
Цукрові сфери	41,8
Гіпромелоза	13,0
Співполімер метакрилової кислоти типу А	4,5
Співполімер метакрилової кислоти типу В	13,7
Триетилцитрат	1,8

ПРИКЛАД 7: Композиція з 30 % гранул фебуксостату негайного вивільнення, 30 % гранул фебуксостату відстроченого вивільнення до pH 6,0 і 40 % гранул фебуксостату відстроченого вивільнення

- 5 Була створена наступна композиція, як система доставки з тристадійним вивільненням лікарської речовини, в якій одна капсула включає три типи гранул. Гранули першої стадії вивільнення складаються з 24 мг фебуксостату негайного вивільнення, де фебуксостат негайно вивільняється після прийому пацієнтом. Гранули другої стадії вивільнення складаються з 24 мг фебуксостату відстроченого вивільнення до pH 6,0, де фебуксостат вивільняється, коли гранули
- 10 піддаються впливу pH при величині щонайменше 6,0. Гранули третьої стадії вивільнення складаються з 42 мг фебуксостату відстроченого до pH 6,8 вивільнення, де фебуксостат вивільняється, коли гранули піддаються впливу pH при величині щонайменше 6,8. Склад гранул фебуксостату негайного вивільнення і гранул відстроченого вивільнення до pH 6,8 представлений в таблицях 8 і 9, відповідно. Склад гранул відстроченого вивільнення до pH 6,0
- 15 представлений в таблиці 10, нижче.

Таблиця 10

Склад гранул фебуксостату відстроченого вивільнення до pH 6,0

Інгредієнт	Вміст (%)
Фебуксостат	25,2
Цукрові сфери	41,8
Гіпромелоза	13,0
Співполімер метакрилової кислоти типу А	18,0
Триетилцитрат	2,0

ПРИКЛАД 8: Композиція з 30 % гранул фебуксостату негайного вивільнення і 70 % гранул фебуксостату відстроченого/контрольованого вивільнення

- 20 Була створена наступна композиція, як система одностадійного і відстроченого/контрольованого вивільнення лікарської речовини, в якій одна капсула включає два типи гранул фебуксостату. Гранули першої стадії вивільнення складаються з 24 мг фебуксостату негайного вивільнення, де фебуксостат негайно вивільняється після прийому пацієнтом. Частина гранул капсули, що залишилася, включає 56 мг гранул
- 25 відстроченого/контрольованого вивільнення, які за рахунок найбільш віддаленого шару відстроченого вивільнення стають розчинними на рівнях pH 6,8 або вище, і після того, як найбільш віддалений шар розчиняється, шар контрольованого вивільнення вивільняє фебуксостат протягом тривалого періоду, який складає від чотирьох до шести годин. Склад гранул фебуксостату негайного вивільнення вказаний в таблиці 8, вище. Склад гранул
- 30 відстроченого/контрольованого вивільнення вказаний в таблиці 11, нижче.

Таблиця 11

Склад гранул фебуксостату відстроченого/контрольованого вивільнення

Інгредієнт	Вміст (%)
Фебуксостат	21,4
Цукрові сфери	35,5
Гіпромелоза (в гранулах IR)	11,1
Surelease E-7-19010 (по сухій речовині)	8,4
Гіпромелоза (в покритті CR)	3,6
Співполімер метакрилової кислоти типу А	4,6
Співполімер метакрилової кислоти типу В	13,6
Триетилцитрат	1,8

ПРИКЛАД 9: Композиція з 20 % гранул фебуксостату негайного вивільнення і 80 % гранул контрольованого вивільнення протягом 10-12 годин

- 35 Була створена наступна композиція, як система одностадійного і контрольованого вивільнення лікарської речовини, в якій одна капсула включає два типи гранул фебуксостату. Гранули першої стадії вивільнення складаються з 16 мг фебуксостату негайного вивільнення,

- де фебуксостат негайно вивільняється після прийому пацієнтом. Частина гранул капсули, що залишилася, включає 64 мг гранул контрольованого вивільнення, за рахунок яких фебуксостат вивільняється протягом тривалого періоду, що складає від десяти до дванадцяти годин, починаючи відразу після прийому пацієнтом. Склад гранул фебуксостату негайного вивільнення
- 5 вказаний в таблиці 8, вище. Склад гранул контрольованого вивільнення протягом 10-12 годин вказаний в таблиці 12, нижче.

Таблиця 12

Склад гранул фебуксостату контрольованого вивільнення протягом 10-12 годин

Інгредієнт	Вміст (%)
Фебуксостат	29,6
Цукрові сфери	49,1
Гіпромелоза (в гранулах IR)	15,3
Етилцелюлоза	3,6
Гіпромелоза (в покритті CR)	2,4

- ПРИКЛАД 10: Фармакокінетичні дані по контрольованому вивільненню фебуксостату, одержані в моделі на собаках

- Було виконане дослідження, в якому вісім різних препаратів фебуксостату вводили 6 собакам перехресним способом, і після дозування у собак була виміряна концентрація в плазмі (нг/мл) в періоди часу 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 18 і 24 години. Був виконаний тест для того, щоб визначити, як різні препарати абсорбуються в моделі на собаках, і для того, щоб визначити
- 15 плазмові профілі концентрації у часі. Зокрема, в дослідженні використовувалися шість чистокровних псів породи бігль, при цьому кожний з восьми випробуваних препаратів вводили одній і тій же групі з шести собак. Собаки були розміщені індивідуально і не змішувалися протягом щонайменше 24 годин після введення дози, для того щоб забезпечити моніторинг будь-якого тестованого ефекту, пов'язаного з досліджуванним препаратом. Випробувані
- 20 препарати вводили у вигляді пероральної дозованої форми, що включає капсулу або таблетку. Після дозування собаки не одержували корму протягом ночі, приблизно 4 години. Індивідуальні дози були обчислені на основі маси тіла, виміряної в кожний день дозування. Приблизно за 1 годину до прийому тестованого препарату кожній собаці внутрішньом'язово вводили пентагастрин в дозі 6 мкг/кг (0,048 мл/кг). Середня концентрація фебуксостату в плазмі була
- 25 виміряна в зразках крові (приблизно 2 мл), які були відібрані з яремної вени через шприц і голку в пробірки, що містять K₂EDTA як предозу антикоагулянту, у часи, вказані вище. Потім зразки плазми відправлялися в лабораторію для аналізу. Модель на собаках була вибрана, виходячи з попереднього досвіду дозування гранул відстроченого вивільнення для інших лікарських речовин собакам і з урахуванням співвідношень даних, одержаних на собаках, з даними у
- 30 людини. У попередніх дослідженнях затримка T_{max} для гранул відстроченого вивільнення, зі спостережувані T_{max}, що дорівнює приблизно 2 години у собак, відповідала затримці T_{max} до 8 годин у людини.

- Всі вісім препаратів фебуксостату включали сумарну дозу 80 мг фебуксостату для різних композицій гранул негайного вивільнення, відстроченого вивільнення, контрольованого
- 35 вивільнення і відстроченого/контрольованого вивільнення. Вісім препаратів фебуксостату включали:

- (1) 80 мг таблетки негайного вивільнення (референсний препарат) (названий "Фаза 1");
- (2) 80 мг гранул відстроченого вивільнення до pH 5,5, що мають розчинність при рівні pH щонайменше 5,5 (названий "Фаза 2");
- 40 (3) 24 мг гранул негайного вивільнення і 56 мг гранул відстроченого вивільнення до pH 6,0 (названий "Фаза 3");
- (4) 24 мг гранул негайного вивільнення і 56 мг гранул відстроченого вивільнення до pH 6,8 (названий "Фаза 4");
- (5) 24 мг гранул негайного вивільнення, 24 мг гранул відстроченого вивільнення до pH 6,0 і
- 45 32 мг гранул відстроченого вивільнення до pH 6,8 (названий "Фаза 5");
- (6) 24 мг гранул негайного вивільнення і 56 мг гранул контрольованого вивільнення протягом 4-6 годин (названий "Фаза 6");
- (7) 24 мг гранул негайного вивільнення і 56 мг гранул відстроченого/контрольованого вивільнення, де шар відстроченого вивільнення розчинний на рівнях pH, що дорівнюють

щонайменше 6,0, і шар контрольованого вивільнення вивільняє фебуксостат протягом 4-6 годин (названий "Фаза 7"); і

(8) 24 мг гранул негайного вивільнення і 56 мг гранул контрольованого вивільнення протягом 10-12 годин (названий "Фаза 8").

Плазмові концентрації для різних дозованих форм показані на фіг. 7. Зокрема, фіг. 7 відображує графік для кожного препарату, розкриваючи середнє значення концентрації фебуксостату в плазмі для кожного препарату протягом шестигодинного періоду після прийому дозованих форм. Хоч зразки плазми були зібрані аж до 24 годин, для більшості тварин через 6-8 годин були зафіксовані дуже низькі плазмові концентрації. Це сумісно з літературними даними, які розкривають, що довжина шлунково-кишкового тракту собак коротше, ніж у людей. Тому в порівнянні з людьми транзит твердих дозованих форм через шлунково-кишковий тракт собаки більш швидкий. В результаті препарати відстроченого вивільнення, розроблені, щоб швидко вивільняти фебуксостат при певних критичних значеннях pH, абсорбувалися набагато краще, ніж препарати контрольованого вивільнення, які вивільняють лікарську речовину протягом часу.

Крім того, було виконане порівняння всіх восьми препаратів шляхом оцінки середньої концентрації фебуксостату в плазмі для кожної фази дослідження в чотири години, п'ять годин і шість годин після дозування. Як і очікувалися, результати загалом показали, що препарати, які включають гранули контрольованого вивільнення, не досягали концентрацій фебуксостату в плазмі значно більш високих, ніж забезпечував препарат, який включає тільки гранули негайного вивільнення. Потрібно повторити, що цей результат був очікуваним, оскільки шлунково-кишковий тракт собак набагато коротше, ніж у людини. Цей фізіологічний наслідок, пов'язаний з фармакокінетичним тестуванням в моделях на собаках, обговорений більш детально в наступних статтях: Stephen C. Sutton, Companion animal physiology and dosage form performance, Advanced Drug Delivery Reviews, 2004, vol. 56, pp. 1383-1398; і Jennifer B. Dressman, Comparison of Canine and Human Gastrointestinal Physiology, Pharmaceutical Research, 1986, vol. 3, № 3, pp. 123-131. Відповідно, препарати контрольованого вивільнення не вивільняють повністю активний компонент в період до 4-6 або 10-12 годин після прийому їжі, оскільки до того часу, коли активна речовина починає вивільнення, препарат вже пройшов більшу частину, якщо не весь шлунково-кишковий тракт собаки, і високі плазмові концентрації не можуть бути досягнуті. Узагальнення цих результатів включене в таблицю 13 нижче.

Таблиця 13

Середні концентрації фебуксостату в плазмі у собак

Опис препарату	Середня концентрація (нг/мл)		
	4 год.	5 год.	6 год.
Референсна таблетка (Фаза 1)	289,8	73,2	53,8
DR 5,5 (Фаза 2)	632,6	207,8	79,1
IR+DR 6,0 (Фаза 3)	785,2	283,7	105,3
IR+DR 6,8 (Фаза 4)	448,3	151,3	69,3
IR+DR 6,0+DR 6,8 (Фаза 5)	827,9	249,1	104,9
IR+CR короткострокове (Фаза 6)	319,0	124,2	64,2
IR+DCR 6,0 (Фаза 7)	329,8	95,5	44,3
IR+CR довгострокове (Фаза 6)	86,2	50,2	25,6

У препараті Фази 1, що включає 80 мг гранул негайного вивільнення, на четверту годину після дозування мала місце середня плазмова концентрація 289,8 нг/мл. Це значення було значно нижчим, ніж середні плазмові концентрації для дозованих форм, що включають гранули відстроченого вивільнення, таких як препарати Фази 2, Фази 3, Фази 4 і Фази 5, які показали середні концентрації 632,6 нг/мл, 785,2 нг/мл, 448,3 нг/мл і 827,9 нг/мл, відповідно. Рівні величин pH в шлунково-кишковому тракті собаки і у людини є схожими, і тому гранули відстроченого вивільнення не залежали від довжини шлунково-кишкового тракту собаки, як це спостерігалось у випадку гранул контрольованого вивільнення. Дозовані форми, що включають комбінацію гранул негайного вивільнення і гранул контрольованого вивільнення, загалом показали середні плазмові концентрації, подібні Фазі 1, як і очікувалося. Препарати Фази 6, Фази 7 і Фази 8 показали середні плазмові концентрації 319,0 нг/мл, 329,8 нг/мл і 86,2 нг/мл, відповідно. Ймовірно, в цих випадках була вивільнена тільки невелика кількість фебуксостату в гранулах

контрольованого вивільнення, оскільки плазмові концентрації залежали, щонайменше частково, від гранул негайного вивільнення, представлених в препаратах Фази 6, Фази 7 і Фази 8.

Розглядаючи середні концентрації на 5 годин після дозування, видно, що у препараті Фази 1 була середня плазмова концентрація 73,2 нг/мл. У порівнянні з цим, препарати відстроченого вивільнення Фази 2, Фази 3, Фази 4 і Фази 5 показали більш високі середні плазмові концентрації, що дорівнюють 207,8 нг/мл, 283,7 нг/мл, 151,3 нг/мл і 249,1 нг/мл, відповідно. Препарати контрольованого вивільнення Фази 6, Фази 7 і Фази 8 показали середні плазмові концентрації 124,2 нг/мл, 95,5 нг/мл і 50,2 нг/мл, відповідно.

Крім того, середні концентрації в плазмі через 6 годин після дозування показали схожі порівняльні дані відносно даних через 4 години і 5 годин після дозування. У препараті Фази 1 була середня концентрація в плазмі 53,8 нг/мл. Аналогічно даним на 4 і 5 годин, препарати відстроченого вивільнення Фази 2, Фази 3, Фази 4 і Фази 5 показали більш високі середні концентрації в плазмі, що дорівнюють 79,1 нг/мл, 105,3 нг/мл, 69,3 нг/мл і 104,9 нг/мл, відповідно. Препарати контрольованого вивільнення Фази 6, Фази 7 і Фази 8 показали середні плазмові концентрації 64,2 нг/мл, 44,3 нг/мл і 25,6 нг/мл, відповідно.

Таким чином, навіть при тому, що набір плазматичних концентрацій в моделі на собаках безумовно обмежений більш короткою довжиною шлунково-кишкового тракту собаки в порівнянні з шлунково-кишковим трактом людини, порівняльні результати підтримують поліпшені концентрації фебуксостату в плазмі для препаратів модифікованого вивільнення, в порівнянні з препаратами негайного вивільнення. Препарати відстроченого вивільнення Фази 2, Фази 3, Фази 4 і Фази 5 показали більш високі середні плазмові концентрації через 4, 5 і 6 годин після дозування для всіх препаратів, в порівнянні з референсним препаратом негайного вивільнення. Препарати контрольованого вивільнення Фази 6 і Фази 7 (обидва включають гранули з контрольованим вивільненням через 4-6 годин) показали поліпшені середні плазмові концентрації через 4, 5 і 6 годин після дозування (за винятком середньої концентрації для Фази 7 на 6 годин), хоч не в тій мірі, як у препараті відстроченого вивільнення. Ймовірно, ці результати є наслідком того, що компонент контрольованого вивільнення для Фази 6 і 7 був призначений для вивільнення активної речовини більше ніж через 4-6 годин. Це передбачає, що препарат, можливо, вивільнив тільки частину фебуксостату до того, як препарат пройшов всю довжину шлунково-кишкового тракту. Препарат контрольованого вивільнення Фази 8 (що включає гранули з контрольованим вивільненням через 10-12 годин) показав найнижчу середню плазмову концентрацію, нижче, ніж у референсного препарату негайного вивільнення. Як обговорювалося раніше, цей результат не є несподіваним, оскільки це ймовірно мало місце через те, що гранули з контрольованим вивільненням через 10-12 годин (що містять 70 % препарату) вивільнили тільки малу частину фебуксостату до повного проходження через шлунково-кишковий тракт собаки.

ПРИКЛАД 11: Результати Фази 1 дослідження одиничної дози чотирьох препаратів фебуксостату пролонгованого вивільнення і одного препарату фебуксостату негайного вивільнення на людях

Цей приклад описує результати Фази 1 одноцентрового, відкритого, рандомізованого, п'ятистороннього перехресного дослідження. Для участі в цьому експерименті були відібрані тридцять п'ять дорослих чоловіків і жінок у віці від 18 до 55 років, включно, з хорошим станом здоров'я. Суб'єкти в рівній кількості були рандомізовано розподілені в групи 1-5 по послідовностях прийому препаратів, як показано в таблиці 14.

Таблиця 14

Групи послідовності прийому препаратів

Послідовність	Число суб'єктів	Препарати				
		Період 1	Період2	Період3	Період4	Період5
1	7	A	B	E	C	D
2	7	B	C	A	D	E
3	7	C	D	B	E	A
4	7	D	E	C	A	B
5	7	E	A	D	B	C

Препарат А (референсний): таблетки 80 мг фебуксостату IR (Uloric®).

Препарат В (тестований): капсула з 80 мг фебуксостату двостадійного вивільнення, прототип (ТМХ-67, XR, Препарат В).

Препарат С (тестований): капсула з 80 мг фебуксостату тристадійного вивільнення, прототип

(TMX-67, XR, Препарат С).

Препарат D (тестований): капсула з комбінацією фебуксостату багатостадійного і тривалого вивільнення (TMX-67, Препарат D).

Препарат E (тестований): капсула з 80 мг фебуксостату тривалого вивільнення, прототип (TMX-67, XR, Препарат E).

- 5 Всі суб'єкти в дослідженні одержували по 5 препаратів фебуксостату (IR, 2-стадійного вивільнення, 3-стадійного вивільнення, у вигляді комбінації багатостадійного і тривалого вивільнення, а також безперервного вивільнення) в перехресному порядку, згідно зі схемою рандомізації. Схематичний план дослідження показаний в таблиці 15.

Таблиця 15

Схема плану дослідження

Відбір	Реєстрація	Період одержання ліків	Перерва
Дні від -28 до -2	День -1 для кожного періоду	Фебуксостат 80 мг QD, в День 1 для кожного періоду [1 з 5 різних препаратів (А-Е), що містять 80 мг дозу фебуксостату, одержувану в кожний період]	Щонайменше 7 днів між дозою, одержаною в один період, і дозою, одержаною в подальший період
		Дні 1-3 для кожного періоду	
	<--- Знаходження в палаті --->		

Збір фармакокінетичних проб

- 10 Зразки крові (4 мл) для визначення концентрації фебуксостату в плазмі були зібрані у визначених часових точках протягом 48 годин після прийому 80 мг фебуксостату в періоди 1-5. Концентрації фебуксостату в плазмі були визначені кількісно з використанням валідованої тандемної рідинної хроматографії-мас-спектрометрії (LC/MS/MS).

Фармакокінетичні результати

- 15 Узагальнення середніх фармакокінетичних параметрів, одержаних для фебуксостату після прийому п'яти різних препаратів, що містять 80 мг фебуксостату, представлено в таблиці 16. Профілі середніх плазмових концентрацій фебуксостату у часі (лінійні і логарифмічно-лінійні формати), після перорального прийому таблетки з одиничною дозою 80 мг фебуксостату негайного вивільнення і чотирьох препаратів у вигляді капсул з 80 мг фебуксостату пролонгованого вивільнення, представлені на фіг. 8A і 8B. У всіх суб'єктів фебуксостат негайно виявлявся в плазмі, без якої-небудь затримки абсорбції після перорального прийому дози.
- 20 Концентрації фебуксостату в плазмі падали нижче цільової концентрації, що дорівнює 100 нг/мл, приблизно через 16 годин після прийому дози препарату пролонгованого вивільнення (Препарати B-E).

Таблиця 16

Узагальнені фармакокінетичні параметри фебуксостату в плазмі після перорального прийому таблетки з дозою 80 мг фебуксостату негайного вивільнення і чотирьох препаратів з дозою 80 мг фебуксостату пролонгованого вивільнення

	T _{max} (a)	C _{max}	AUC(0-t _{lqc})	AUC(0-inf)	T _{1/2}	CL/F	V _z /F
	(год.)	(нг/мл)	(нг·год./мл)	(нг(нг·год./мл)	(год(год.))	(л/го(л/год.	(л)
Препарат А негайного вивільнення, IR							
Вибірка, N	35	35	35	33	33	33	33
Середнє	1 0	3136 5	9495 8	9679 8	6 5	9 18	85 3
Станд. відхилення	0 5-3 0	1139 73	2769 23	2836 58	1 88	3 693	34 91
Коеф. варіації %	-	36	29	29	29	40	41
Препарат В пролонгованого вивільнення							
Вибірка, N	34	34	34	27	27	27	27
Середнє	3 0	1186 6	6749 3	7133 2	9 7	12 52	171 1
Станд. відхилення	0 5-6 0	407 31	2198 84	2497 88	3 65	4 333	78 2
Коеф. варіації %	-	34	33	35	38	35	46
Препарат С пролонгованого вивільнення							
Вибірка, N	34	34	34	32	32	32	32
Середнє	3 0	1292 2	7407 7	7726 7	9 0	11 49	146 6
Станд. відхилення	0 5-6 0	477 16	2556 45	2668 54	3 90	3 683	77 26
Коеф. варіації %	-	37	35	35	43	32	53
Препарат D пролонгованого вивільнення							
Вибірка, N	35	35	35	31	31	31	31
Середнє	1 0	1132 9	5832 0	6175 8	9 3	14 55	187 7
Станд. відхилення	0 5-6 0	424 30	2254 62	2357 24	3 78	4 844	82 04
Коеф. варіації %	-	37	39	38	41	33	44
Препарат E пролонгованого вивільнення							
Вибірка, N	34	34	34	31	31	31	31
Середнє	1 5	1246 6	5182 8	5334 2	7 6	17 05	169 1
Станд. відхилення	0 5-3 0	382 04	1911 91	2019 25	4 48	7 423	71 78
Коеф. варіації %	-	31	37	38	59	44	42

Препарат А таблетки 80 мг фебуксостату IR

Препарат В капсула з 80 мг фебуксостату пролонгованого (двостадійного) вивільнення

Препарат С капсула з 80 мг фебуксостату пролонгованого (тристадійного) вивільнення

Препарат D капсула з 80 мг фебуксостату пролонгованого вивільнення (комбінація фебуксостату багатостадійного і тривалого вивільнення)

Препарат E капсула з 80 мг фебуксостату пролонгованого (тривалого) вивільнення

ПРИКЛАД 12: Осмотичні таблетки фебуксостату

- Препарат для осмотичної таблетки був приготований з використанням технології ядра, здатного до набухання. Таблетка складається з шару лікарської речовини і шару полімеру, здатного до набухання. Ця двошарова таблетка покрита напівпроникною мембраною, що включає ацетат целюлози і поліетиленгліколь. Отвір на верхній поверхні таблетки був пророблений за допомогою лазера. Напівпроникна мембрана дозволяє воді абсорбуватися в таблетку, однак не дозволяє дифундувати якому-небудь іншому матеріалу через мембрану.
- Шар здатного до набухання полімеру набухає у міру поглинання води і видавлює лікарську речовину через отвори, пророблені лазером. Склад шару здатного до набухання полімеру і товщина напівпроникної мембрани впливають на вивільнення лікарської речовини. Склад таблеток з різних препаратів показаний в таблиці 17, нижче. Препарат 1 розроблений для того, щоб забезпечити більшу тривалість вивільнення, оскільки він містить більш низьку кількість осмогенного NaCl. Більш висока кількість осмогену в Препараті 2, як очікується, буде забезпечувати більш швидке набухання полімеру.

Таблиця 17

	Препарат 1		Препарат 2		Препарат 3	
	% від маси шару	Маса на таблетку (мг)	% від маси шару	Маса на таблетку (мг)	% від маси шару	Маса на таблетку (мг)
Шар лікарської речовини		300		300		225
Фебуксостат	26,7		26,7		35,6	
PEO WSRN 10	72,8		72,8		63,9	
Стеарат магнію	0,5		0,5		0,5	
Витіснювальний шар		150		150		150
PEO Coag	64,5		49,7		64,5	
NaCl	34,8		49,6		34,8	
Барвник Blue Lake #2	0,2		0,2		0,2	
Стеарат магнію	0,5		0,5		0,5	

Препарат 3 був покритий напівпроникним покриттям, що складається з ацетату целюлози (CA) і PEG 3350. Відношення CA:PEG може варіювати. Наприклад, відношення CA:PEG може знаходитися в діапазоні від 5:5 до 9:1. Відношення CA:PEG, що дорівнює 6:4, приводить до більш швидкого вивільнення з таблетки, в порівнянні з відношенням 7:3, як можна бачити на фіг. 9. Кількість покриття може мінятися за рахунок використання звичайних способів, відомих в рівні техніки, для того щоб одержати бажаний профіль вивільнення.

Осмотичні таблетки можуть бути додатково покриті зверху шаром негайного вивільнення лікарської речовини (фебуксостату), для того щоб подолати часову затримку у вивільненні, як показано на фіг. 10. Представлена на фіг. 10 таблетка, що містить 60 мг фебуксостату (Препарат 2, вище), додатково покрита зверху 20 мг фебуксостату, який, як очікується, буде негайно вивільнятися і, таким чином, стане доступним для абсорбції.

Осмотичні мультичастинки були одержані нашаруванням фебуксостату на сфери мікрористалічної целюлози, використовуючи звичайні способи, відомі в рівні техніки. Гранули з шарами лікарської речовини були покриті шаром дезінтегранту (такого як кроскармелоза натрію, кросповідон і т. д.) і потім були додатково покриті зверху водною дисперсією етилцелюлози. Як указано на фіг. 11, можна одержати мультичастинки з бажаними характеристиками вивільнення, змінюючи кількість етилцелюлозного покриття. Мультичастинки, що розриваються під дією осмосу, можуть бути об'єднані з гранулами без покриття для того, щоб забезпечити системи препарату з двостадійним вивільненням, подібні іншим двостадійним системам, описаним тут.

Фахівець в даній галузі техніки повинен визнати, що даний опис добре адаптований для одержання об'єктів, що мають вказані тут показники і переваги. Для фахівця буде очевидним, що зміна замісників і модифікації може бути зроблена в рамках представленого розкриття, не відступаючи від обсягу домагань і суті розкриття. Всі патенти і публікації, згадані в описі, є індикативними для фахівця в даній галузі техніки, на якого орієнтовано представлене розкриття. Всі патенти і публікації, включені тут у вигляді посилання, представлені в тій же мірі, як і кожна окрема публікація.

Винахід, ілюстративно описаний тут, може бути здійснений без будь-якого елемента або елементів, обмеження або обмежень, які не розкриті тут в явному вигляді. Таким чином, наприклад, в кожному випадку будь-який з термінів "який включає", "який складається з" і "який складається з" може бути замінений будь-яким іншим з двох термінів. Терміни і вирази, які використовувалися, є описовими термінами, а не термінами обмеження, і немає ніяких передумов для використанні таких термінів і виразів з метою виключення яких-небудь показаних і описаних еквівалентів ознак або їх частин, визнаючи при цьому, що в рамках заявленого розкриття можливі різні модифікації. Таким чином, повинно бути зрозуміло, що, хоч даний винахід був в явному вигляді розкритий переважними втіленнями і з необов'язковими ознаками, фахівцю в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що модифікації і зміни винаходу, викладеного тут, можуть бути виконані в рамках цього розкриття і повинні розглядатися в рамках розкриття і обсягу домагань, який визначається прикладеною формулою винаходу.

- Крім того, коли ознаки або аспекти розкриття описані через групи Маркуша, то фахівці в даній галузі техніки повинні визнати, що розкриття також описує ознаки будь-якого індивідуального члена або будь-якої підгрупи членів цієї групи Маркуша. Наприклад, якщо X описаний як вибраний з групи, що складається з бром, хлору і йоду, то вважається, що описана формула для X, який є бромом, і також описана формула, де X є бромом і хлором.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Пероральна фармацевтична композиція з модифікованим вивільненням, яка включає гранули фебуксостату негайного вивільнення в кількості від 20 % до 40 % (мас./мас.) від загальної маси композиції і гранули фебуксостату відстроченого вивільнення, розчинні при значеннях pH, які більші або дорівнюють 6,8, в кількості від 60 % до 80 % (мас./мас.) від загальної маси композиції, де вказані гранули негайного вивільнення включають:
 - (a) інертне ядро в кількості від 50 % до 55 % (мас./мас.) від маси гранули негайного вивільнення, і
 - (b) шар негайного вивільнення, який інкапсулює інертне ядро, що містить суміш фебуксостату і гідроксипропілметилцелюлози в кількості від 45 % до 50 % (мас./мас.) від маси гранули негайного вивільнення, де відношення фебуксостату до гідроксипропілметилцелюлози становить від 1,5 до 3; і
 де вказані гранули відстроченого вивільнення включають:
 - (a) інертне ядро в кількості від 40,5 % до 43 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого вивільнення,
 - (b) шар негайного вивільнення, який інкапсулює інертне ядро, що містить суміш фебуксостату і гідроксипропілметилцелюлози в кількості від 35 % до 40 % від маси гранули відстроченого вивільнення, де відношення фебуксостату до гідроксипропілметилцелюлози становить від 1,5 до 3,
 - (c) шар ентросолубільного полімеру відстроченого вивільнення, який інкапсулює шар негайного вивільнення, що включає ентросолубільний полімер відстроченого вивільнення в кількості від 1 % до 20 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого вивільнення, де вказаний ентросолубільний полімер відстроченого вивільнення включає суміш співполімеру метакрилової кислоти типу А і співполімеру метакрилової кислоти типу В у співвідношенні від 0,1 до 0,5, і
 - (d) пластифікатор в кількості від 1 % до 3 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого/контрольованого вивільнення, де вказаний пластифікатор включає триетилцитрат.
2. Пероральна фармацевтична композиція з модифікованим вивільненням за п. 1, де загальна кількість фебуксостату, що міститься в композиції, становить 80 мг.
3. Пероральна фармацевтична композиція з модифікованим вивільненням за п. 1, де вказані гранули включені в пероральну дозовану форму, що включає пілюлі, таблетки, капсули і тому подібне.
4. Пероральна фармацевтична композиція з модифікованим вивільненням, яка включає гранули фебуксостату негайного вивільнення в кількості від 20 % до 40 % (мас./мас.) від загальної маси композиції і гранули фебуксостату відстроченого/контрольованого вивільнення, які розчинні при значеннях pH, які більше або дорівнюють 6,8, і забезпечують пролонговане вивільнення фебуксостату в період через від 4 годин до 6 годин, в кількості від 60 % до 80 % (мас./мас.) від загальної маси композиції, де вказані гранули негайного вивільнення включають:
 - (a) інертне ядро в кількості від 50 % до 55 % (мас./мас.) від маси гранули негайного вивільнення, і
 - (b) шар негайного вивільнення, який інкапсулює інертне ядро, що містить суміш фебуксостату і гідроксипропілметилцелюлози в кількості від 45 % до 50 % (мас./мас.) від маси гранули негайного вивільнення, де відношення фебуксостату до гідроксипропілметилцелюлози становить від 1,5 до 3;
 де гранули відстроченого/контрольованого вивільнення включають:
 - (a) інертне ядро в кількості від 34 % до 37 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого/контрольованого вивільнення,
 - (b) шар негайного вивільнення, який інкапсулює інертне ядро, що включає суміш фебуксостату і гідроксипропілметилцелюлози в кількості від 31 % до 34 % (мас./мас.) від маси гранули

відстроченого/контрольованого вивільнення, де відношення фебуксостату до гідроксипропілметилцелюлози становить від 1,5 до 2,5,

(с) шар контрольованого вивільнення, який інкапсулює шар негайного вивільнення, що включає полімер контрольованого вивільнення в кількості від 10 % до 14 % (мас./мас.) від маси гранули

5 відстроченого/контрольованого вивільнення, де вказаний полімер контрольованого вивільнення включає суміш водної дисперсії етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози, при відношенні водної дисперсії етилцелюлози до гідроксипропілметилцелюлози від 1,5 до 3,

(d) шар відстроченого вивільнення до рН 6,8, який інкапсулює шар контрольованого вивільнення, що включає полімер відстроченого вивільнення до рН 6,8 в кількості від 1 % до 20
10 % (мас./мас.) від маси гранули відстроченого/контрольованого вивільнення, де полімер відстроченого вивільнення до рН 6,8 включає суміш співполімеру метакрилової кислоти типу А і співполімеру метакрилової кислоти типу В у співвідношенні співполімеру метакрилової кислоти типу А і співполімеру метакрилової кислоти типу В від 0,1 до 0,5, і

(е) пластифікатор в кількості від 1 % до 3 % (мас./мас.) від маси гранули
15 відстроченого/контрольованого вивільнення, де вказаний пластифікатор включає триетилцитрат.

5. Пероральна фармацевтична композиція з модифікованим вивільненням за п. 4, де загальна кількість фебуксостату, що міститься в композиції, становить 80 мг.

6. Пероральна фармацевтична композиція з модифікованим вивільненням за п. 4, де вказані
20 гранули включені в пероральну дозовану форму, що включає пілюлі, таблетки, капсули і тому подібне.

7. Пероральна фармацевтична композиція з модифікованим вивільненням, яка включає гранули фебуксостату негайного вивільнення в кількості від 10 % до 30 % (мас./мас.) від загальної маси композиції і гранули фебуксостату контрольованого вивільнення, що
25 забезпечують пролонговане вивільнення фебуксостату в період через від 10 годин до 12 годин, в кількості від 70 % до 90 % (мас./мас.) від загальної маси композиції, де вказані гранули негайного вивільнення включають:

(а) інертне ядро в кількості від 50 % до 55 % (мас./мас.) від маси гранули негайного вивільнення,
і

(b) шар негайного вивільнення, який інкапсулює інертне ядро, що містить суміш фебуксостату і
30 гідроксипропілметилцелюлози в кількості від 45 % до 50 % (мас./мас.) від маси гранули негайного вивільнення, де відношення фебуксостату до гідроксипропілметилцелюлози становить від 1,5 до 3;

де гранули контрольованого вивільнення включають:

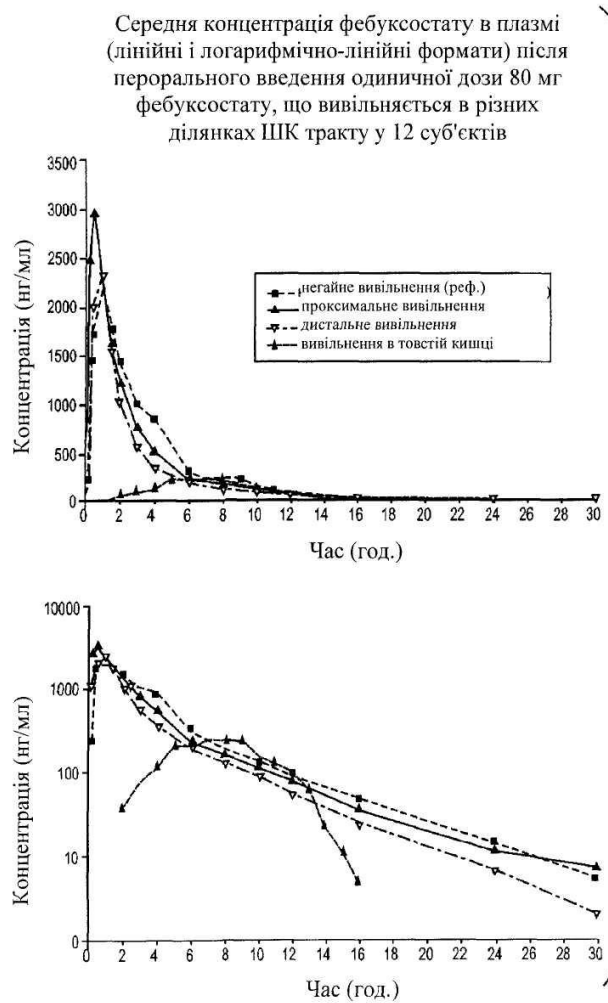
(а) інертне ядро в кількості від 47 % до 51 % (мас./мас.) від маси гранули контрольованого
35 вивільнення,

(b) шар негайного вивільнення, який інкапсулює інертне ядро, що включає суміш фебуксостату і
гідроксипропілметилцелюлози в кількості від 42 % до 48 % (мас./мас.) від маси гранули
40 контрольованого вивільнення, де відношення фебуксостату до гідроксипропілметилцелюлози становить від 1,5 до 2,5, і

(с) шар контрольованого вивільнення, який інкапсулює шар негайного вивільнення, що включає полімер контрольованого вивільнення, де вказаний полімер контрольованого вивільнення
45 включає суміш етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози, в кількості від 4 % до 8 % (мас./мас.) від маси гранули контрольованого вивільнення, при відношенні етилцелюлози до гідроксипропілметилцелюлози від 1 до 2.

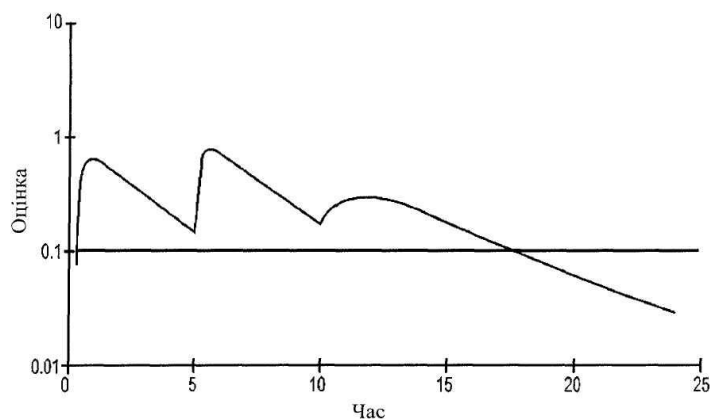
8. Пероральна фармацевтична композиція з модифікованим вивільненням за п. 7, де загальна кількість фебуксостату, що міститься в композиції, становить 80 мг.

9. Пероральна фармацевтична композиція з модифікованим вивільненням за п. 7, де вказані
50 гранули включені в пероральну дозовану форму, що включає пілюлі, таблетки, капсули і тому подібне.



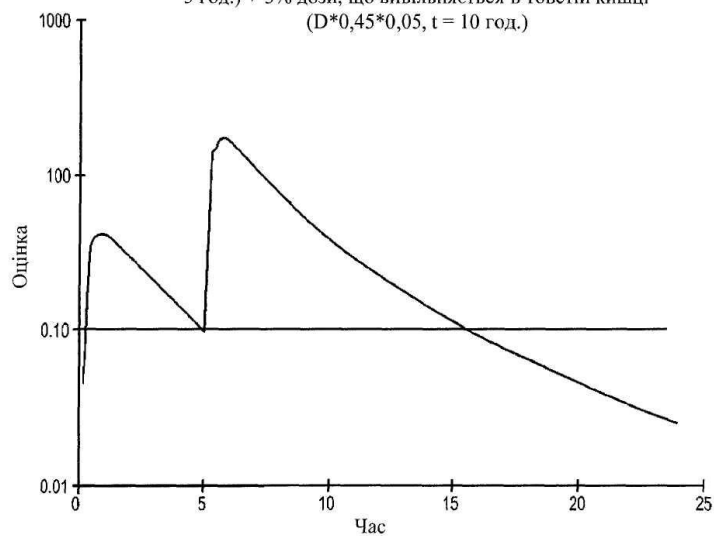
Фіг. 1

Оцінюваний плазматичний профіль для 80 мг дози фебуксостату 3-стадійного вивільнення: 1 стадія негайного вивільнення ($D*0,3, t = 0$) + 2 стадія відстроченого вивільнення на 5 годин ($D*0,3, t = 5$ год.) + 3 стадія відстроченого вивільнення на 10 годин ($D*0,45*0,4, t = 10$ год.)



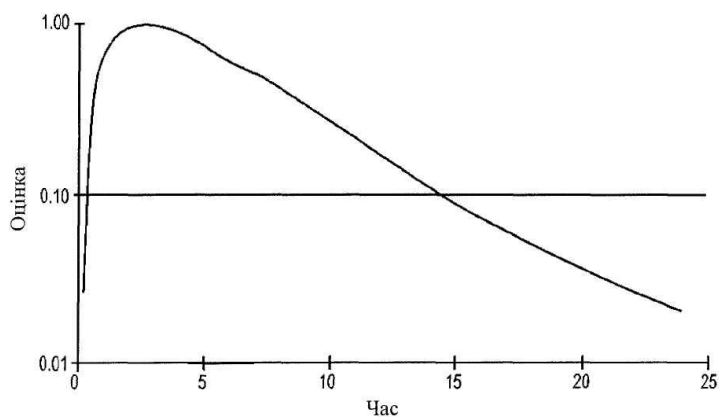
Фіг. 2

Оцінюваний плазмовий профіль для 80 мг дози фебуксостату 2-стадійного вивільнення: 1 стадія негайного вивільнення ($D \cdot 0,2, t = 0$) + 2 стадія відстроченого вивільнення на 5 годин ($D \cdot 0,75, t = 5 \text{ год.}$) + 5% дози, що вивільняється в товстій кишці ($D \cdot 0,45 \cdot 0,05, t = 10 \text{ год.}$)



Фіг. 3

Оцінюваний плазмовий профіль для 80 мг дози препарату фебуксостату пролонгованого вивільнення (ER), де 90% абсорбції здійснюється протягом 6 годин з $K_a = 0,462 \text{ год.}^{-1}$, і 10% дози поглинається в товстій кишці з $F_{rel} = 0,45$



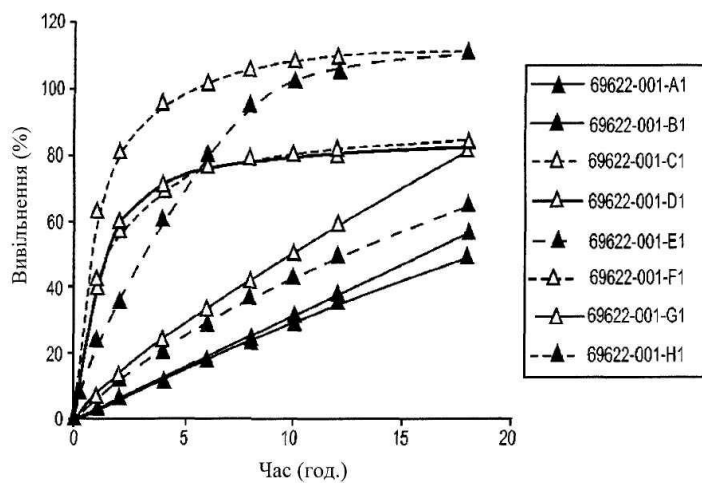
Фіг. 4

Склад матричних таблеток з модифікованим вивільненні фебуксостату

Склад	A1	B1	C1	D1	E1	F1	G1	H1
Фебуксостат, %	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7
Гіпромелоза	30.0	30.0	15.0	15.0	30.0	15.0	15.0	30.0
K100LV, %								
Avicel PH 101, %	34.7	11.6	50.5	15.3	13.1	16.8	46.0	39.2
EUDRAGIT EPO, %	6.0	6.0	0	6.0	0.0	0.0	6.0	0.0
Лактоза, %	11.6	34.7	16.8	46.0	39.2	50.5	15.3	13.1
Стеарат Mg, %	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

Фіг. 5

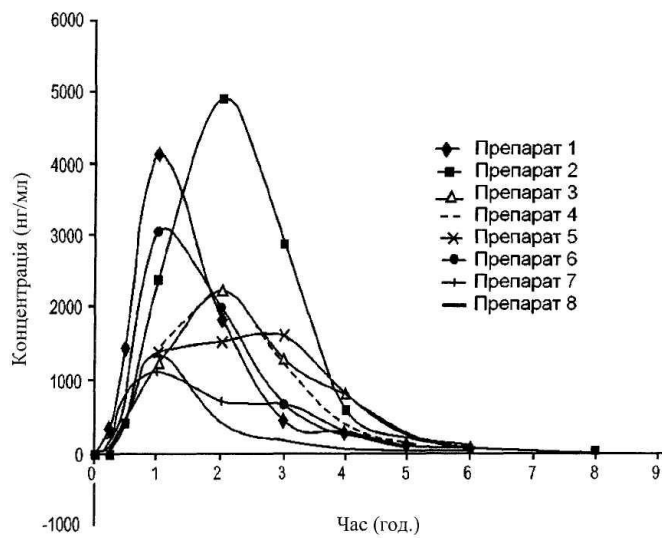
Профіль розчинення матричних таблеток з модифікованим вивільненням фебуксостату (50 мг) в 0,5М фосфатному буфері, рН 6,8



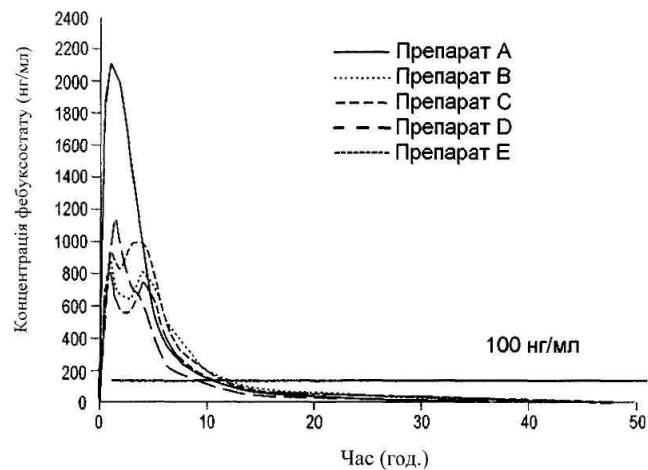
Фіг. 6

Профілі концентрації фебуксостату в плазмі у собак у часі, описані в Прикладі 10

Концентрація (середня) в плазмі у собак у часі, препарат Uloric XR



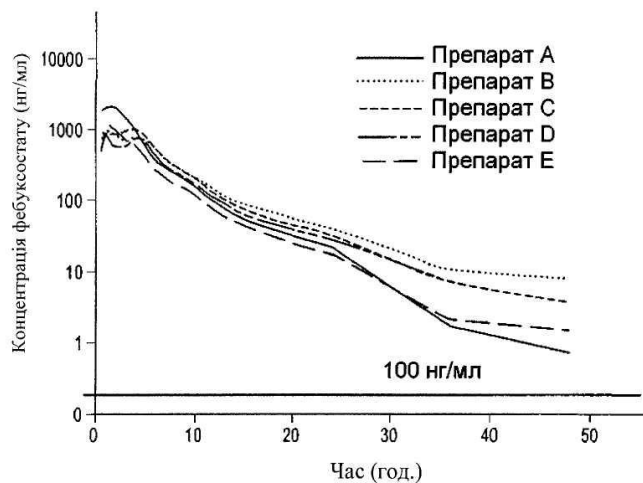
Фіг. 7



Препарат пролонгованого вивільнення В

	$T_{max}(a)$ (год.)	C_{max} (нг/мл)	$AUC(0-t_{lqc})$ (нг·год./мл)	$AUC(0-inf)$ (нг·год./мл)	$T_{1/2}$ (год.)	CL/F (л/год.)	V_z/F (л)
Вибірка, N	34	34	34	27	27	27	27
Середнє	3.0	1186.6	6749.3	7133.2	9.7	12.52	171.1
Стандарт. відхилення	3.5-6.0	407.31	2198.84	2497.88	3.65	4.333	78.2
Коеф. варіації, %	-	34	33	35	38	35	46

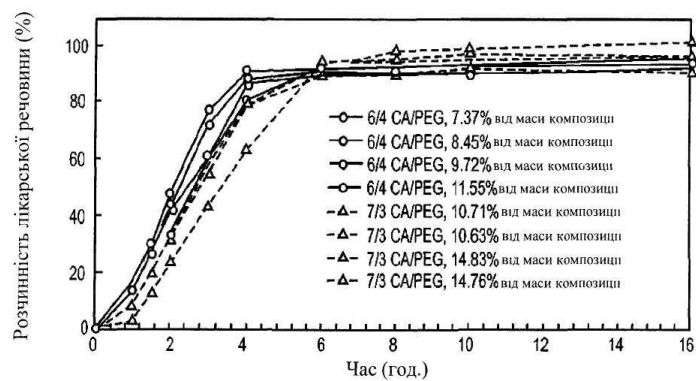
Фіг. 8А



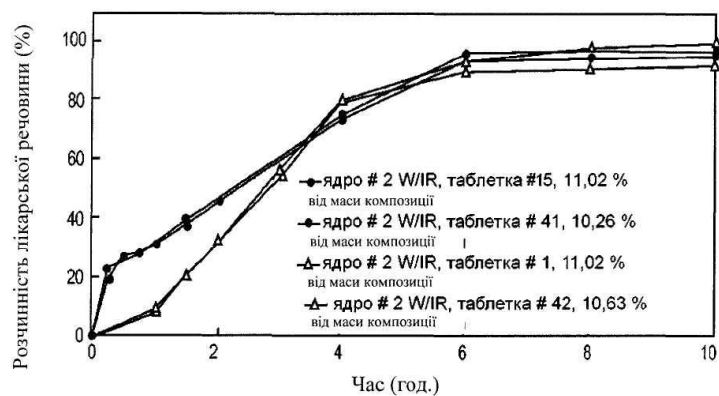
Препарат пролонгованого вивільнення В

	$T_{max}(a)$ (год.)	C_{max} (нг/мл)	$AUC(0-t_{lqc})$ (нг·год./мл)	$AUC(0-inf)$ (нг·год./мл)	$T_{1/2}$ (год.)	CL/F (л/год.)	V_z/F (л)
Вибірка, N	34	34	34	27	27	27	27
Середнє	3.0	1186.6	6749.3	7133.2	9.7	12.52	171.1
Стандарт. відхилення	0.5-6.0	407.31	2198.84	2497.88	3.65	4.333	78.2
Коеф. варіації, %	-	34	33	35	38	35	46

Фіг. 8В

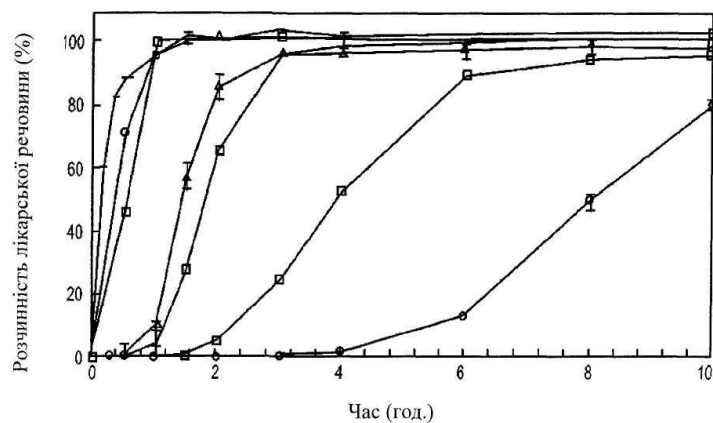


Фіг. 9



Фіг. 10

6,7 % (від маси композиції) AQUACOAT понад 19 % (від маси композиції) дезінтегранту
 12,9 % (від маси композиції) AQUACOAT понад 19 % (від маси композиції) дезінтегранту
 18,5 % (від маси композиції) AQUACOAT понад 19 % (від маси композиції) дезінтегранту
 17,6 % (від маси композиції) AQUACOAT понад 35 % (від маси композиції) дезінтегранту
 25 % (від маси композиції) AQUACOAT понад 35 % (від маси композиції) дезінтегранту
 31 % (від маси композиції) AQUACOAT понад 35 % (від маси композиції) дезінтегранту
 ДЛ на СЕЛФЕРЕ 507



Фіг. 11

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601