



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79610 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/50

A61K 47/32

A61K 47/38

A61P 29/00

A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТВЕРДА ДИСПЕРСНА КОМПОЗИЦІЯ

1

(21) 20041109330
(22) 15.04.2003
(24) 10.07.2007
(86) PCT/JP03/04762, 15.04.2003
(31) 60/372,416
(32) 16.04.2002
(33) US
(46) 10.07.2007, Бюл. № 10, 2007 р.
(72) Такано Нітіро, JP, Кавасіма Хіроюкі, JP, Сінода Ясуо, JP, Інагі Тосіо, JP
(73) КОВА КО., ЛТД., JP
(56) EP A1 1043317 11.10.2000
EP A1 852140 08.07.98

2

EP A1 1219604 12.04.2001
WO A1 96/19239 27.06.96
(57) 1. Тверда дисперсна композиція, що містить 2-бензил-5-(4-хлорфеніл)-6-[4-(метилтіо)феніл]-2Н-піридазин-3-он, гідроксипропілметилцелюлозу і поліоксіетиленполіоксипропіленгліколь.
2. Легкорозчинна фармацевтична композиція, що включає тверду дисперсну композицію, яка містить 2-бензил-5-(4-хлорфеніл)-6-[4-(метилтіо)феніл]-2Н-піридазин-3-он, гідроксипропілметилцелюлозу і поліоксіетиленполіоксипропіленгліколь, і фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід відноситься до твердої дисперсної композиції, що містить 2-бензил-5-(4-хлорфеніл)-6-[4-(метилтіо)феніл]-2Н-піридазин-3-он (названий далі «сполука 1»), що володіє чудовою розчинністю, а також стабільністю в розчиненому стані.

Відомо, що сполука 1, що володіє відмінною супресорною дією відносно продукування інтерлейкіну 1 β , застосовна як профілактичний і терапевтичний засіб при імунологічних захворюваннях, запальних захворюваннях та ішемічних захворюваннях, особливо як терапевтичний засіб при суглобовому ревматизмі [розкрито у викладеній заявці на патент Японії (kokai) №2000-198776].

Автори даного винаходу провели дослідження щодо застосування згаданої вище сполуки 1 у складі фармацевтичної композиції для перорального застосування. Однак сполука 1 володіє виключно поганою розчинністю у воді, і вивільнення її з фармацевтичної композиції є дуже слабким. Тому доведено, що подібна композиція не здатна володіти достатньою фармацевтичною ефективністю.

Відомо, що розчинність у воді погано водорозчинного лікарського засобу з фармацевтичної композиції, як правило, може бути поліпшена шляхом мікророзпилювання засобу і/або шляхом перетворення лікарського засобу в його похідне. Однак у випадку сполуки 1 мікророзпилювання є неефективним, тобто поліпшення розчинності не відбувається, а перетворення її в похідне приводить до небажаних змін у фармацевтичному ефекті.

Відповідно, метою даного винаходу є поліпшення вивільнення (розчинності) сполуки 1 з фармацевтичної композиції і одержання таким чином фармацевтичної композиції, що містить згадану сполуку, яка володіє чудовою стабільністю в розчиненому стані, що дозволяє підтримувати постійну концентрацію цієї сполуки після вивільнення з композиції.

Автори даного винаходу одержували композиції, що містять сполуку 1 і ряд інших компонентів, і досліджували розчинність сполуки, що міститься в цих композиціях 1, і виявили, що розчинність сполуки 1 може бути значно поліпшена у випадку одержання дисперсної композиції в твердій формі

(13) C2

(11) 79610

(19) UA

(названої далі «твердою дисперсною композицією») зі сполуки 1, гідроксипропілметилцелюлози і поліоксіетиленполіоксипропіленгліколю; що після вивільнення з композиції концентрація сполуки 1 може бути постійною; і що з твердої дисперсної композиції може бути одержана композиція, придатна як фармацевтичний препарат для перорального застосування. Даний винахід був зроблений на основі цих відкриттів.

Таким чином, даний винахід відноситься до твердої дисперсної композиції, що містить сполуку 1, гідроксипропілметилцелюлозу і поліоксіетиленполіоксипропіленгліколь.

В іншому аспекті даний винахід відноситься до добре розчинної фармацевтичної композиції, що містить тверду дисперсну композицію, яка містить сполуку 1, гідроксипропілметилцелюлозу і поліоксіетиленполіоксипропіленгліколь, і фармакологічно прийнятний носій.

Сполука 1, що застосовується в даному винаході, тобто 2-бензил-5-(4-хлорфеніл)-6-[4-(метилтіо)феніл]-2Н-піридазин-3-он, може бути одержана відповідно до будь-якого відомого способу, такого як спосіб, розкритий у [викладений заявці на патент Японії (kokai) №2000-198776].

Переважно, сполука 1 міститься в твердій дисперсній композиції за даним винаходом в кількості 0,1-35мас.%, більш переважно 1-30мас.%, особливо переважно 5-25мас.%.

Вміст метоксигруп в застосованій в даному винаході гідроксипропілметилцелюлозі становить 19-30мас.%, переважно 28-30мас.%, і вміст гідроксипропоксигруп становить 4-12мас.%, переважно 7-12мас.%. Більш переважно, значення в'язкості гідроксипропілметилцелюлози становить 2,5-7мм²/с (20°C). Як використано в описі, в'язкість вимірювали при 20°C за допомогою методу 1 визначення в'язкості, описаного у фармакопеї Японії, (тобто з використанням віскозиметру з капілярною трубкою) шляхом використання водного розчину, в якому зразок (2г) розчинений у воді (98мл). Конкретні приклади включають гідроксипропілметилцелюлозу 2208, гідроксипропілметилцелюлозу 2906 і гідроксипропілметилцелюлозу 2910; і, як комерційні продукти, Metolose 90SH, Metolose 65SH, Metolose 60SH, TC-5E, TC-5R і TC-5S (виробництва Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.); Metocel K, Metocel F і Metocel E (виробництва Dow Chemical Co.); і Marpolose (виробництва Matsumoto Yushi-Seiyaku Co., Ltd.).

Переважно, гідроксипропілметилцелюлоза вводиться в кількості 2-15 вагових частин з розрахунку на 1 вагову частину сполуки 1, особливо переважно в кількості 3-10 вагових частин.

Переважно середня міра полімеризації етиленоксиду в застосованому в даному винаході поліоксіетиленполіоксипропіленгліколі становить 3-200, більш переважно 54-196, особливо переважно 105-160, і середня міра полімеризації пропіленоксиду становить 5-70, більш переважно 5-40, особливо переважно 5-30.

Приклади категорій поліоксіетиленполіоксипропіленгліколю включають

поліоксіетилен(105)поліоксипропілен(5)гліколь,

поліоксіетилен(120)поліоксипропілен(40)гліколь,
поліоксіетилен(160)поліоксипропілен(30)гліколь,
поліоксіетилен(196)поліоксипропілен(67)гліколь,
поліоксіетилен(20)поліоксипропілен(20)гліколь,
поліоксіетилен(200)поліоксипропілен(70)гліколь,
поліоксіетилен(3)поліоксипропілен(17)гліколь,
поліоксіетилен(42)поліоксипропілен(67)гліколь
і

поліоксіетилен(54)поліоксипропілен(39)гліколь; і, як комерційні продукти, PEP 101 (виробництва Freund Industrial Co., Ltd.); Adeka Pluronic F-87, Adeka Pluronic L-44, Adeka Pluronic F-68 і Adeka Pluronic L-31 (виробництва Asahi Denka Kogyo Co., Ltd.); і Unilube, Unilube 40DP-40B, Unilube 70DP-950B і Plonon (виробництва Nippon Oil & Fats Co., Ltd.). Зазначене в дужках число означає середню міру полімеризації етиленоксиду або пропіленоксиду.

Переважно, поліоксіетиленполіоксипропіленгліколь міститься в композиції в кількості 0,01-3 вагових частин з розрахунку на 1 вагову частину сполуки 1, особливо переважно в кількості 0,1-1 вагових частин.

У переважному способі трикомпонентну тверду дисперсну композицію одержують шляхом розчинення трьох компонентів в розчиннику і виділення розчинника способом, описаним далі.

Розчинник вибирають на основі розчинності даних трьох компонентів. Приклади розчинників включають органічні розчинники, такі як метиловий спирт, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, ацетон і дихлорметан; їх суміші; і їх суміші з водою.

На спосіб видалення розчинника конкретне обмеження не накладається, і можливе застосування будь-якого способу, що робить можливим видалення розчинника. Приклади способу включають упарювання при зниженому тиску; розпилення розчину за допомогою розпилювальної сушарки; і нанесення розчину на частинки ядра (лактоза, мікрокристалічна целюлоза, безводний двоосновний сульфат кальцію, і. т.д.), розміщені в апараті, такий як гранулятор з псевдозрідженим шаром або роторний гранулятор, спричиняючи таким чином випаровування розчинника.

Хоча в твердій дисперсній композиції за даним винаходом вимагається вміст гідроксипропілметилцелюлози і поліоксіетиленполіоксипропіленгліколю, навіть при додаванні до неї інших інгредієнтів ефекти за даним винаходом залишаються постійними.

З точки зору розчинності сполуки 1, середній розмір частинок твердої дисперсної композиції переважно становить 1-1000мкм, більш переважно 2-800мкм, особливо переважно 10-600мкм. Як використано в описі, термін «середній розмір частинок» відноситься до середнього розміру частинок, виміряного методом дифракційного розсіювання лазерного променя.

Добре розчинна фармацевтична композиція за даним винаходом може служити або як тверда дисперсна композиція, яка була заздалегідь приго-

тована з використанням сполуки 1, гідроксипропілметилцелюлози і поліоксидетиленполіоксипропіленгліколю, або як добре розчинна фармaceutична композиція, змішана в різних формах з фармакологічно прийнятним носієм. З точки зору розчинності, для даного винаходу переважною є остання композиція.

Приклади фармакологічно прийнятного носія включають ексципієнти, такі як лактоза, мікрокристалічна целюлоза, сахароза, маніт, текуча безводна кремєнева кислота і двоосновний фосфат кальцію; зв'язувальні речовини, такі як метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, желатин, полівінілпіролідон і нуллан; дезінтегранти, такі як кроскармелоза натрію, кармелоза кальцію, кросповідон і низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза; лубриканти, такі як стеарат магнію і тальк; барвники, такі як пігменти смол і червоний окисел заліза; і ароматизатори, такі як стевія, аспартам і віддушка.

На форму полегшуючої розчинення фармацевтичної композиції за даним винаходом конкретне обмеження не накладається, і прийнятною є будь-яка форма, що являє собою форму твердої речовини. Приклади форм для легкого прийому включають таблетки, капсули, гранули і дрібнодисперсні гранули.

Приклади

Даний винахід буде більш детально описаний за допомогою прикладів і порівняльних прикладів, які не повинні тлумачитись як обмеження даного винаходу.

Приклад 1

Сполуку 1 (150г), гідроксипропілметилцелюлозу (вміст метоксигруп: 29мас.%, вміст гідроксипроксигруп: 10мас.%) (TC-5R, виробництва Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (450г) і поліоксидетилен(105)поліоксипропілен(5)гліколь (PEP 101, виробництва Freund Industrial Co., Ltd.) (30г) додавали до суміші етилового спирту/ацетону/води (об'ємні співвідношення: 9/10/1) (24л) при перемішуванні при 50°C для розчинення даних інгредієнтів. Одержаний таким чином розчин наносили на лактозу (300г), вміщену в гранулятор з псевдозрідженням шаром, і проводили грануляцію з одержанням гранул твердої дисперсної композиції.

Виявлено, що середній розмір частинок гранул, виміряний на апараті для визначення розподілу за розмірами методом дифракційного розсіювання лазерного променя (LS 230, виробництва Beckmann & Coulter), становив 327мкм. Цей метод вимірювання також застосовувався у подальших прикладах і порівняльних прикладах.

Приклад 2

Повторювали процедуру прикладу 1 за винятком того, що замість поліоксидетилен(105)поліоксипропілен(5)гліколю (PEP 101, виробництва Freund Industrial Co., Ltd.) застосовували поліоксидетилен(160)поліоксипропілен(3,0)гліколь (Adeka Pluronic F-68, виробництва Asahi Denka Kogyo Co., Ltd.) з одержанням гранул твердої дисперсної композиції (середній розмір частинок: 386мкм).

Порівняльний приклад 1

Сполуку 1 (15г), гідроксипропілметилцелюлозу (ту ж саму, що застосовували у прикладі 1) (45г) і поліоксидетилен(105)поліоксипропілен(5)гліколь (той же самий, що застосовували у прикладі 1) (3г) змішували разом у ступці з одержанням порошку.

Порівняльний приклад 2

Сполуку 1 (15г) і гідроксипропілметилцелюлозу (ту ж саму, що застосовували у прикладі 1) (45г) додавали до суміші етилового спирту/ацетону/води (об'ємні співвідношення: 9/10/1) (2400мл) при перемішуванні при 50°C для розчинення даних інгредієнтів. Одержаний таким чином розчин розпилювали за допомогою розпилювальної сушарки з одержанням твердого дисперсного порошку (середній розмір частинок: 21мкм).

Порівняльний приклад 3

Сполуку 1 (15г), гідроксипропілметилцелюлозу (ту ж саму, що застосовували у прикладі 1) (45г), гліцерилмоностеарат (Nikkol MGS-B, виробництва Nikko Chemicals Co., Ltd.) (1,5г) і поліоксид(40)стеарат (Nikkol MYS-40, виробництва Nikko Chemicals Co., Ltd.) (3г) додавали до суміші етилового спирту/ацетону/води (об'ємні співвідношення: 9/10/1) (2400мл) при перемішуванні при 50°C для розчинення даних інгредієнтів. Одержаний таким чином розчин розпилювали за допомогою розпилювальної сушарки з одержанням твердого дисперсного порошку (середній розмір частинок: 18мкм).

Порівняльний приклад 4

Сполуку 1 (15г), гідроксипропілметилцелюлозу (ту ж саму, що застосовували у прикладі 1) (45г) і полісорбат 80 (Nikkol TO-10M, виробництва Nikko Chemicals Co., Ltd.) (7,5г) додавали до суміші етилового спирту/ацетону/води (об'ємні співвідношення: 9/10/1) (2400мл) при перемішуванні при 50°C для розчинення даних інгредієнтів. Одержаний таким чином розчин розпилювали за допомогою розпилювальної сушарки з одержанням порошку твердої дисперсної композиції (середній розмір частинок: 26мкм).

Тестовий приклад 1 - Тест на розчинення

Для твердих дисперсних композицій, одержаних у прикладах 1 і 2 і порівняльних прикладах 1-4, таким чином підтверджували розчинність сполуки 1 і стабільність в розчиненому стані. Тест на розчинення:

Тест на розчинення 2 (спосіб з лопаттю) відповідно до загальних методів тестування (фармакопея Японії)

Тверду дисперсну композицію, що містить сполуку 1 (10мг), вміщували у воду (900мл) і перемішували суміш при 37±1°C зі швидкістю обертання лопаті 50об./хв. з подальшим вимірюванням концентрації сполуки 1 через 5, 30, 60 і 120 хвилин. Зразок розчину, що відбирається в кожний момент часу, фільтрували із застосуванням мембранного фільтра з ацетату целюлози з розміром пор 0,45мкм (DISMIC-25cs, виробництва Toyo Roshi), і згідно з методом BEPX з використанням колонки з оберненою фазою (Inertsil ODS-2 виробництва GL Science) отримували наступні значення, наведені у таблиці.

Таблиця

Час перемішування (хв.)	Приклади		Порівняльні приклади (мас/об %)			
	1	2	1	2	3	4
5	28,8	27,7	0,0	0,6	20,8	32,7
30	34,1	34,9	0,0	1,0	21,6	27,4
60	28,1	34,5	0,0	0,5	10,6	16,6
120	20,0	23,7	0,0	0,0	1,3	1,6

Як у випадку порівняльного прикладу 1, де сполука 1 була змішана тільки з гідроксипропілметилцелюлозою і поліоксіетиленполіоксипропіленгліколем, так і у випадку порівняльного прикладу 2, де тверду дисперсну композицію одержували шляхом змішування сполуки 1 тільки з гідроксипропілметилцелюлозою, але не з поліоксіетиленполіоксипропіленгліколем, спостерігалась незначна розчинність сполуки 1 у воді. У випадку порівняльних прикладів 3 і 4, де тверді дисперсні композиції одержували шляхом додавання до них поверхнево-активної речовини іншого типу, сполука 1 володіла здатністю розчинятись у воді на ранній фазі, але її концентрація поступово знижувалась.

У порівнянні з цими прикладами для твердих дисперсних композицій прикладів 1 і 2, одержаних шляхом змішування сполуки 1 разом з гідроксипропілметилцелюлозою і поліоксіетиленполіоксипропіленгліколем, була показана чудова розчинність сполуки 1 у воді і можливість підтримки постійної концентрації сполуки 1.

Приклад 3

Гранули одержаної у прикладі 1 твердої дисперсної композиції (62г), лактозу (160г), кармелозу кальцію (36г) і текучу безводну кремєнову кислоту (2г) змішували, і пресували суміш за допомогою преса для таблетування з одержанням таким чином таблеток (0,26г в таблетці, діаметр: 8,5мм). Одержані таблетки володіли тією ж самою розчинністю, що і одержані у прикладі 1 тверді дисперсні гранули.

Тверда дисперсна композиція за даним винаходом володіє чудовою розчинністю 2-бензил-5-(4-хлорфеніл)-6-[4-(метилтіо)феніл]-2Н-піридазин-3-ону у воді і дозволяє підтримувати постійну концентрацію цієї сполуки, також чудова за своєю стабільністю у розчиненому стані.