



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75567** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 9/22
A61K 47/36
A61K 38/55
A61P 7/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ ІНГІБІТОР ТРОМБІНУ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ
ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ АБО ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЕМБОЛІЇ**

1

(21) 2001021082
(22) 27.08.1999
(24) 15.05.2006
(86) PCT/SE99/01471, 27.08.1999
(31) 9802973-9
(32) 03.09.1998
(33) SE
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.
(72) Форсман Сір'бріт, SE, Карлссон Крістер, SE, Карлссон Магнус, SE
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE
(56) WO A1 9723499 03.07.1997
WO A1 9813029 02.04.1998
EP A1 0803251 29.10.1997
US B1 5436229 25.07.1995
(57) 1. Пероральна композиція у твердій формі з негайним вивільненням, що містить (а) інгібітор тромбіну низької молекулярної маси на основі пептиду, який має рН-залежну розчинність та розмір частинок, менший за 300 мкм, і комбінацію мікрокристалічної целюлози та натрій-гліколяту крохмалю у кількості більше 35% (мас./мас.).
2. Пероральна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить, необов'язково, цукор, дезінтегратор, зв'язуюче та/або мастильну речовину.
3. Пероральна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що інгібітор тромбіну має розмір частинок, менший за 150 мкм, а переважно середній розмір, менший за 80 мкм.
4. Пероральна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що містить манітол.
5. Пероральна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вміст мікрокристалічної целюлози складає 50 - 90 % (мас./мас.).
6. Пероральна композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що вміст манітолу складає до 15 % (мас./мас.).
7. Пероральна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, в якій вміст натрій-гліколяту складає 3-20 % (мас./мас.).

2

8. Пероральна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка містить зв'язуюче.
9. Пероральна композиція за п. 8, в якій вміст зв'язуючого складає до 15 % (мас./мас.).
10. Пероральна композиція за будь-яким з пп. 8 або 9, в якій зв'язуючим є полівінілпіролідон.
11. Пероральна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, в якій вміст інгібітора тромбіну складає 1-35 % (мас./мас.).
12. Пероральна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, у якій інгібітор тромбіну вибрано з групи, що складається з іногатрану, мелагатрану та гліцину, N-[1-циклогексил-2-[2-[[[4-[[гідроксііміно]амінометил]-феніл]метил]аміно]карбоніл]-1-азетидиніл]-2-оксоетил]-, етилового естеру, [S-(R*,S*)]-).
13. Пероральна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, у якій інгібітором тромбіну є гліцин, N-[1-циклогексил-2-[2-[[[4-[[гідроксііміно]амінометил]-феніл]метил]аміно]карбоніл]-1-азетидиніл]-2-оксоетил]-, етиловий естер, [S-(R*,S*)]-).
14. Пероральна композиція за п.1, яка містить, % мас./мас.:

інгібітор тромбіну	1-35
мікрокристалічну целюлозу	50-90
натрій-гліколят крохмалю	3-20
манітол	0-15
полівінілпіролідон К 90	3-15
натрій стеарил фумарат	0,5-1,5.

15. Пероральна композиція за будь-яким із попередніх пунктів для застосування у терапії.
16. Пероральна композиція за будь-яким з попередніх пунктів для застосування у профілактиці або лікуванні тромбоемболії.
17. Застосування пептидного інгібітора тромбіну низької молекулярної маси, що має рН-залежну розчинність та розмір частинок, менший за 300 мкм, і комбінації мікрокристалічної целюлози та натрій-гліколяту крохмалю, вміст якої складає більше за 35% (мас./мас.), за п.1, у виробництві лікарської композиції для профілактики або лікування тромбоемболії.

(13) **C2**
(11) **75567**
(19) **UA**

18. Спосіб одержання пероральної композиції з негайним вивільненням за п. 1, який **відрізняється**

тим, що композицію виготовлено безпосереднім пресуванням або вологим гранулюванням.

Згідно з винаходом запропоновано тверду дозовану форму інгібітору тромбіну низької молекулярної маси, яку сформовано як таблетку з негайним вивільненням (НВ), а також спосіб її виготовлення. Винахід стосується також медичного використання композиції при профілактиці чи лікуванні тромбоемболії.

Інгібітор тромбіну, що використовують у композиції згідно з винаходом є лікувальним засобом низької молекулярної маси з залежною від рН розчинністю, для якої характерна повільна розчинність при основних значеннях рН та різке збільшення розчинності протонованої форми при кислих значеннях рН. Тому при застосуванні в звичайних НВ-композиціях швидке розчинення лікувального засобу відбувається при кислих значеннях рН, а помітно повільніше - при нейтральніших значеннях рН. Така змінність розчинності для безпечної ефективної та зручної терапії є неприйнятною. Згідно з винаходом запропоновано композицію з негайним вивільненням на основі звичайного способу виготовлення з точно підібраними ексципієнтами, що забезпечують розчинення, яке не залежить чи слабо залежить від рН.

Для виготовлення твердої дозованої форми з негайним вивільненням було запропоновано кілька відмінних способів.

[Lachman (The theory and practice of industrial pharmacy, 1986, 343, appA)] описав склад та виготовлення двох різних гранулятів для НВ-таблеток. Ці дві композиції дають дуже низьку якість гранулятів, яка призводить до утворення неприйнятних таблеток з дуже низькою твердістю. Ці композиції не мають справи з інгібіторами тромбіну низької молекулярної маси, що використовують згідно з винаходом. Таблетки не відповідають вимогам Посібника для промисловості для швидко розчинного лікувального продукту. "Виняток для дослідів біопридатності та біоеквівалентів in vivo для твердих дозованих форм з негайним вивільненням, що містять деякі активні частинки/активні інгредієнти, на основі біофармацевтичної класифікаційної системи". Таблетки повинні вивільняти 85% чи більше встановленої кількості протягом 30 хвилин.

Зараз встановлено, що інгібітори тромбіну низької молекулярної маси з залежною від рН розчинністю, включаючи їх солі, можна сформувати як НВ-таблетки, які мають дуже низьку залежність розчинності від рН чи не мають її.

Тому згідно з винаходом запропоновано нову фармацевтичну композицію, що містить інгібітор тромбіну низької молекулярної маси на основі пептиду як НВ-таблетку, яка має дуже низьку залежність розчинності від рН чи не має її, та спосіб виготовлення такої композиції.

Представлені в цій заявці інгібітори тромбіну є інгібіторами тромбіну низької молекулярної маси на основі пептиду з залежною від рН розчинністю. Термін "інгібітори тромбіну низької молекулярної

маси на основі пептиду" добре зрозумілі фахівцям і включають інгібітори тромбіну з 1-4пептидними зв'язками та/або з молекулярною масою нижче 1000, які описано взагалі, а краще конкретно, [Claesson, Blood Coagul. Fibrin. (1994) 5, 411, а також розкрито у патенті США №4346078, Міжнародних патентних заявках WO 97/23499, WO 97/02284, WO 97/46577, WO 98/01422, WO 93/05069, WO 93/11152, WO 95/23609, 95/35309, 96/25426, 94/29336, WO 93/18060 та WO 95/01168, і Європейських патентних заявках 623596, 648780, 468231, 559046, 641779, 185390, 526877, 542525, 195212, 362002, 364344, 530167, 293881, 686642, 669317 та 601459].

Переважні інгібітори тромбіну низької молекулярної маси на основі пептиду включають загальновідомі як "гатрани". Конкретні гатрани, які можна згадати, включають $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Nag-H}$ (відомий як іногатран; дивися міжнародну патентну заявку WO 93/11152 та перелік скорочень в ній) та $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-H}$ (відомий як мелагатран; дивися міжнародну патентну заявку WO 94/29336 перелік скорочень в ній).

Переважні інгібітори тромбіну низької молекулярної маси на основі пептиду вибрано з групи, що складається з іногатрану, (гліцин, N-[2-[2-[[[3-[(аміноімінометил)аміно]пропіл]-аміно]карбоніл]-1-піперидиніл]-1-(циклогексилметил)-2-оксоетил]-, [2R-[2S]]-), мелагатран, (гліцин, N-[2-[2-[[[4-(аміноімінометил)феніл]метил]аміно]карбоніл]-1-азетидиніл]-1-циклогексил-2-оксоетил]-, [2R-[2S]]-) та сполуки А, (гліцин, N-[1-циклогексил-2-[2-[[[4-(гідроксііміно)амінометил]-феніл]метил]аміно]карбоніл]-1-азетидиніл]-2-оксоетил]-, етиловий естер, [S-(R*,S*)]-).

Сполука А, особливо кращий інгібітор тромбіну низької молекулярної маси, ефективна при лікуванні тромбоемболії. Сполуку А описано у міжнародній патентній заявці WO 97/23499. Сполука А - інгібітор тромбіну низької молекулярної маси з гарною пероральною біопридатністю, низькою вабільністю та обмеженою взаємодією з їжею. Не сповіщено про жодні тверді дозовані форми, що містять цей інгібітор тромбіну.

Для створення таблетки, що забезпечує дуже низьку залежність розчинності від рН чи її відсутність, сполука А повинна мати розмір частинок менше 300, переважно менше 150мкм та переважно середнім розміром менше 80мкм. Для іншого інгібітору тромбіну низької молекулярної маси з низькою розчинністю при лужному рН та її залежністю від рН потрібний розмір частинок залежати-ме від рівня розчинності.

Виявлено, що старанням селектуванням ексципієнтів залежність від рН можна зменшити, одержавши вивільнення з таблеток більше 85% протягом 30 хвилин у кислотному, а також нейтральному середовищі. Це всупереч тому, що сполука А має надзвичайну залежність розчиннос-

ті від pH.

Композиція згідно з винаходом включає інгібітор тромбіну, наповнювач або комбінацію наповнювачів, вказані наповнювач/наповнювачі, що мають дезинтегровальні властивості (внаслідок набрякання) та, як варіант, не набухаючі наповнювачі, дезинтегратори, зв'язуючі та/або мастила.

Кількість наповнювачу/наповнювачів, що мають дезинтегровальні властивості складає більше 35%, переважно більше 50% від маси композиції.

Деякі ексципієнти можуть слугувати різній меті, наприклад, бути наповнювачем та дезинтегратором одночасно. Ексципієнт, що використано у кількості вищій за 35% визначено згідно з винаходом як наповнювач, але може мати інші важливі властивості для композиції наприклад, дезинтегровальні, зв'язуючі або змащувальні.

Наповнювач з дезинтегровальними властивостями вибрано з групи, що складається по суті з целюлози (як-то мікрокристалічна целюлоза), мікроподрібнена целюлоза по суті з крохмалю (як-то кукурудзяний крохмаль, На-гліколят крохмалю, картопляний крохмаль, рисовий крохмаль, пшеничний крохмаль).

Ненабухаючий наповнювач вибрано з групи, що складається з цукрів (як-то маніт, декстроза, сорбіт, ксиліт сахароза, лактоза).

Дезинтегратор вибрано з групи, що складається з целюлози (як-то мікрокристалічна целюлоза, мікроподрібнена целюлоза, поперечно зшита натрій-карбоксиметилцелюлоза, поперечно зшита гідроксипропілцелюлоза), крохмаль (як-то На-гліколят крохмалю, попередньо желатинований крохмаль, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, рисовий крохмаль, пшеничний крохмаль) та інші (як-то поперечно зшитий полівінілпіролідон, катіонообмінна смола).

Зв'язуюче вибрано з групи, що складається з целюлози (як-то натрій-карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза), полімерів (як-то полівінілпіролідон, поліетиленгліколь), желатинів (як-то гідролізований желатин) та традиційних зв'язуючих (як-то крохмаль, природні камеді).

Мастило вибрано з групи, що складається з нерозчинних мастил (як-то стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, стеаринова кислота, олії, тальк, стеарилфумарат натрію) та розчинних мастил (як-то поліетиленгліколь, бензоат натрію, лаурилсульфат натрію).

У композиції згідно з винаходом різні складові включено, переважно, у таких співвідношеннях, що розраховано як масову частку в кінцевій таблетці:

Інгібітор тромбіну: 1-35%, переважно 1-15%.

Наповнювач: 35-90%, переважно 45-80%, коли ним є мікрокристалічна целюлоза, 50-90%, переважно 60-80%, а найкраще, переважно 72-76%, коли ним є ненабухаючий наповнювач 0-50% коли ним є маніт 0-15%, переважно 5-10%.

Дезинтегратор: 0-35%, переважно 7-35%, коли ним є На-гліколят крохмалю 3-20%, переважно 5-10%.

Зв'язуюче: 0-15%, переважно 4-12%, коли ним є полівінілпіролідон 3-15%, переважно 5-10%.

Мастило: 0-5%, переважно 0,5-1,5%, коли ним є натрію стеарилфумарат 0,5-1,5%, переважно

вище 1%.

Згідно з винаходом було виявлено, що композиція, яка включає активний компонент з розміром частинок менше 300мкм, переважно менше 150мкм та з кращим середнім розміром частинок менше 80мкм, наповнювачі (наприклад, мікрокристалічну целюлозу (50-90%, переважно 74%), маніт (0-15%, переважно 8,5%) дезинтегратор (наприклад, На-гліколят крохмалю 3-20%, переважно 8,5%), зволожений придатним зв'язуючим (наприклад, полівінілпіролідон K 90 (3-15%, переважно 8%) та змішана в кінці з придатним мастилом (наприклад, стеарилфумаратом натрію (0,5-1,5%, переважно 1%) забезпечує таблетку, що має гарні технічні властивості та дуже низьку залежність розчинності від pH.

Композиції згідно з винаходом можна, переважно виготовити безпосереднім пресуванням або способом вологої грануляції.

Безпосереднє пресування

Інгібітор тромбіну низької молекулярної маси змішують з наповнювачами та, за необхідністю, дезинтегратором. Цю суміш далі змішують з мастилом та пресують у таблетки.

Волога грануляція

Інгібітор тромбіну низької молекулярної маси змішують з наповнювачами та, за необхідністю, дезинтегратором. Суміш далі звожують придатним розчинником, в якому може бути розчинним зв'язуюче. Після сушки гранулят розмелюють та змішують далі з мастилом та пресують у таблетки.

Робочі приклади

Приклад 1 Розчинення ліків з таблетки згідно з винаходом НВ-таблетки інгібітору тромбіну, сполуки А, виготовляли змішуванням сполуки А, мікрокристалічної целюлози, На-гліколяту крохмалю та маніту. Суміш звожували придатною кількістю розчиненого у воді полівінілпіролідону К 90. Після сушки, гранулят розмелювали та далі змішували зі стеарилфумаратом натрію і пресували у таблетки.

	мг/таблетку
Сполука А	24
Мікрокристалічна целюлоза (MCC pH 101)	140
На-гліколят крохмалю	16
Маніт	16
Полівінілпіролідон К 90	15
Вода	за потребою
Стеарилфумарат натрію	2
Пуансон:	9мм
Маса таблетки:	213мг
Твердість:	110Н

Отримані таблетки аналізували в плані розчинності сполуки А, використовуючи прилад для розчинення USP №2 (лопатний), 100об/хвил, 500мл. Середовище для розчинення мало температуру 37°C. Використовували два різних середовища для розчинення, 0,1 М HCl з pH 1 та фосфатний буфер з pH 6,8 (іонна сила 0,1). Кількість сполуки А визначали УФ-спектрометрією.

Результати представлено на Фіг.1. Через 30 хвилин кількість розчиненої сполуки А складала 94% (середнє від n=3) у 0,1М HCl та 94% (середнє від n=3) у фосфатному буфері з pH 6,8.

Приклад 1b Розчинення ліків з таблетки згідно з винаходом НВ-таблетки інгібітору тромбіну, спо-

луки А, виготовляли змішуванням сполуки А, мікрокристалічної целюлози та кукурудзяного крохмалю і суміш зволожували придатною кількістю кукурудзяного крохмалю (паста). Після сушки гранулят розмелювали та далі змішували з поперечно зшитим полівінілпіролідом. В кінці домішували стеарилфумарат натрію та гранулят пресували у таблетки.

	мг/таблетку
Сполука А	24
Мікрокристалічна целюлоза	115
Кукурудзяний крохмаль	55
Кукурудзяний крохмаль (паста)	6
Вода	за потребою
Поперечно зшитий полівінілпіролідон	10
Стеарилфумарат натрію	2,2
Пуансон:	8,5мм
Маса таблетки:	219мг
Твердість:	110N

Отримані таблетки аналізували в плані розчинності сполуки А, використовуючи спосіб, що описано у прикладі 1. Результати показано на Фіг.2. Через 30 хвилин кількість розчиненої сполуки А складала 100% (середнє з $n=3$) у 0,1М НСІ та 97% (середнє з $n=3$) у фосфатному буфері з рН 6,8.

Приклад 2 Розчинення ліків з таблетки за посиленням [Lachman (The theory and practice of industrial pharmacy, 1986, 343, appA)] описав іншу композицію та виготовлення "стандартного" грануляту для НВ-таблетки. НВ-таблетки інгібітору тромбіну, сполуки А виготовляли способом змішування сполуки А, трикальційфосфату, суміш зволожували розчиненням у воді попередньо желатинованим кукурудзяним крохмалем. Після сушки гранулят розмелювали та далі змішували з тальком. В кінці, домішували мінеральне масло та гранулят пресували у таблетки.

	мг/таблетку
Сполука А	24
Трикальційфосфат	100
Попередньо желатинований крохмаль	15
Вода	за потребою
Тальк	60
Мінеральне масло, світле	4
Пуансон:	9мм
Маса таблетки:	198мг
Твердість:	12N

Отримані таблетки аналізували в плані розчинності сполуки А, використовуючи спосіб, що описано у прикладі 2. Результати показано на Фіг.2. Через 30 хвилин кількість розчиненої сполуки А складала 40% (середнє від $n=3$) у 0,1М НСІ та

5% (середнє від $n=3$) у фосфатному буфері з рН 6,8.

Приклад 3 Розчинення ліків з таблетки за посиленням [Lachman (The theory and practice of industrial pharmacy, 1986, 343, appA)] описав іншу композицію та виготовлення "стандартного" грануляту для НВ-таблетки. НВ-таблетки інгібітору тромбіну, сполуки А виготовляли способом змішування сполуки А, лактози, суміш зволожували розчиненням у воді попередньо желатинованим кукурудзяним крохмалем. Після сушки гранулят розмелювали та далі змішували з тальком. В кінці, домішували мінеральне масло та гранулят пресували у таблетки.

	мг/таблетку
Сполука А	24
Лактоза	110
Крохмаль (паста)	5
Крохмаль	28
Тальк	28
Мінеральне масло, 50 сПз	11
Пуансон:	9мм
Маса таблетки:	206мг
Твердість:	13N

Отримані таблетки аналізували в плані розчинності сполуки А, використовуючи спосіб, що описано у прикладі 2. Результати показано на Фіг.2. Через 30 хвилин кількість розчиненої сполуки А складала 100% (середнє від $n=3$) у 0,1М НСІ та 74% (середнє від $n=3$) у фосфатному буфері з рН 6,8.

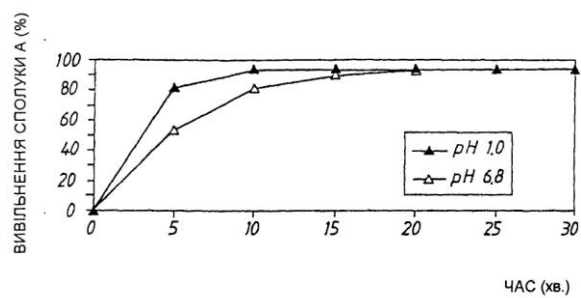
Фіг.1 Розчинення інгібітору тромбіну, сполуки А, з таблетки згідно з винаходом, яку описано в прикладі 1. (№ Фіг. надано в прикладі 1b).

Фіг.2 Розчинення інгібітору тромбіну, сполуки А, з таблетки згідно з посиленням, яку описано в прикладі 2.

Фіг.3 Розчинення інгібітору тромбіну, сполуки А, з таблетки згідно з посиленням, яку описано в прикладі 3.

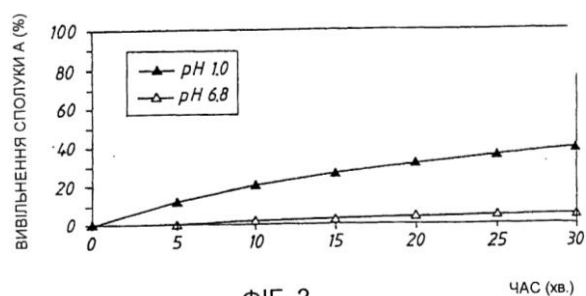
З наведених у прикладах результатів ясно, що при використанні "стандартного" грануляту не досягають потрібної якості продукту. Поганими є технічні властивості та/або розчинення у фосфатному буфері з рН 6,8 не відповідає вимогам Посібника для промисловості для швидко розчинного лікувального продукту. "Виняток для дослідів біопридатності та біоеквівалентів in vivo для твердих дозованих форм з негайним вивільненням, що містять деякі активні частинки/активні інгредієнти, на основі біофармацевтичної класифікаційної системи". Для композиції згідно з винаходом розчинення є швидким в обох середовищах, а технічні властивості є чудовими.

ПРИКЛАД 1



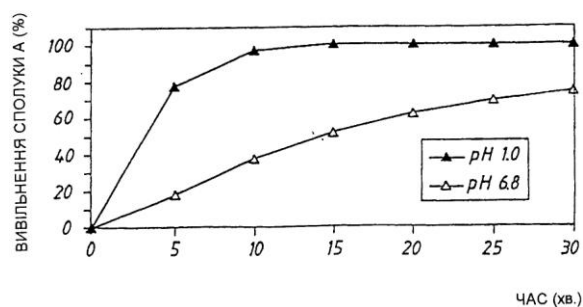
ФІГ. 1

ПРИКЛАД 2



ФІГ. 2

ПРИКЛАД 3



ФІГ. 3