

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201891267** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2019.01.31

(51) Int. Cl. *A61K 9/14* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.12.07

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ДЕЙСТВЕННЫЙ
ИНГИБИТОР URAT1**

(31) 62/264,792

(32) 2015.12.08

(33) US

(86) PCT/EP2016/080111

(87) WO 2017/097845 2017.06.15

(71) Заявитель:

**АРДЕА БАЙОСАЕНСЕЗ, ИНК. (US);
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)**

(72) Изобретатель:

**Рейланд Уэйкмэн Джоэнн, Роулингз
Колин, Лю Ша, Бёрк Джерри (US),
Фон Корсвант Кристиан, Таннергрэн
Кристер, Йерстам Йохан (SE)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту или фармацевтически приемлемую соль (далее в настоящем документе именуемые "средством"), в частности к доставляемым пероральным путем композициям, содержащим средство; к применению указанных композиций в качестве лекарственного препарата и к способам получения указанных композиций.

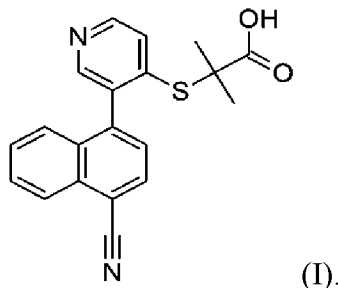
201891267
A1

201891267
A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ДЕЙСТВЕННЫЙ
ИНГИБИТОР URAT1

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль (далее в настоящем документе именуемые “средством”), в частности к доставляемым пероральным путем композициям, содержащим средство; к применению указанных композиций в качестве лекарственного препарата и к способам получения указанных композиций.

Средство раскрыто в публикации международной патентной заявки WO 2011/159839 и представляет собой действенный ингибитор URAT1. Средство представляет собой соединение со структурой согласно формуле I:



Средство представляет собой селективный ингибитор реабсорбции мочевой кислоты и, как ожидается, будет пригодно при лечении заболеваний или медицинских состояний, опосредованных исключительно или частично нарушениями метаболизма мочевой кислоты. Нарушения метаболизма мочевой кислоты включают в себя без ограничения полицитемию, миелоидную метаплазию, подагру, рецидивирующий приступ подагры, подагрический артрит, гиперурикемию, гипертонию, заболевание сердечно-сосудистой системы, ишемическую болезнь сердца, синдром Леша-Найхана, синдром Келли-Сигмиллера, заболевание почек, почечные камни, почечную недостаточность, воспаление суставов, артрит, мочекаменную болезнь, отравление свинцом, гиперпаратиреоз, псориаз и саркоидоз. В доклинических моделях и ранних клинических испытаниях была показана активность средства, и в настоящее время оно изучается в испытаниях фазы Ib, где эффективность и безопасность будут оценены более полно.

При введении пероральным путем в форме таблетки с немедленным высвобождением средство высвобождается из таблетированной лекарственной формы и абсорбируется через желудочно-кишечный тракт с обеспечением быстрого увеличения концентрации в плазме крови в течение короткого периода времени. Например, после перорального введения состава с немедленным высвобождением, описанного в примере 1,

в дозе, составляющей 5 мг, субъекту-человеку натощак, геометрическое среднее значение достигнутой максимальной концентрации в плазме крови (C_{\max}) составляет примерно 73 нг/мл, и время, при котором наблюдают пиковую концентрацию в плазме крови (T_{\max}), находится в пределах диапазона примерно 0,25-1,5 часа (в среднем 0,6 часа). После C_{\max} значения концентрации средства в плазме крови падают до менее чем примерно 6% от C_{\max} в течение 2 часов. Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от нулевого момента времени до 24 часов после введения дозы (AUC_{0-24}) составляет примерно 0,102 мкг·ч/мл, и соотношение C_{\max}/AUC_{0-24} составляет примерно 0,72.

10 Авторы данной заявки неожиданно обнаружили, что состав с модифицированным высвобождением, который уменьшает C_{\max} , а также поддерживает уровень концентрации средства в течение продолжительного периода времени, обеспечивает особые клинические преимущества. Составы с модифицированным высвобождением способны обеспечивать контролируемую скорость фракционной экскреции мочевой кислоты в течение длительного периода времени. Конкретные составы по настоящему изобретению обеспечивают благоприятные характеристики в отношении высокой биодоступности и/или другого фармакокинетического свойства, связанного с эффективностью и/или безопасностью. Ожидается, что такие характеристики состава приведут к улучшенному варианту лечения для контроля заболеваний или медицинских состояний,

15 опосредованных исключительно или частично нарушениями метаболизма мочевой кислоты, в том числе гиперурикемии, подагры и многих других болезненных состояний.

20 Существует потребность в улучшенных фармацевтических композициях, содержащих средство, в частности пригодных композициях, в которых достигаемая средством C_{\max} после введения, ниже, чем получаемая из пероральной таблетки с

25 немедленным высвобождением, и уровень концентрации поддерживается в течение продолжительного периода времени с обеспечением того, что при введении дозы достигается равномерная и контролируемая скорость фракционной экскреции мочевой кислоты.

В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения предусмотрена

30 фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая средство, где указанная композиция после перорального введения натощак субъекту, нуждающемуся в лечении с ее помощью, предусматривает по меньшей мере одно из следующего:

(a) обеспечивает у субъекта геометрическое среднее значение максимальной концентрации в плазме крови (C_{\max}) средства, составляющее от 1 нг/мл до 50 нг/мл, и

(b) обеспечивает соотношение C_{\max}/AUC_{0-24} , составляющее от 0,04 до 0,4.

5 В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая средство, где указанная композиция после перорального введения натошак субъекту, нуждающемуся в лечении с ее помощью, предусматривает оба из следующего:

(a) обеспечивает у субъекта C_{\max} средства, составляющую от 1 нг/мл до 40 нг/мл
10 (обычно от 5 нг/мл до 20 нг/мл), и

(b) обеспечивает соотношение C_{\max}/AUC_{0-24} , составляющее от 0,04 до 0,4.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая средство, где указанная композиция после перорального введения натошак
15 субъекту, нуждающемуся в лечении с ее помощью, обеспечивает у субъекта C_{\max} средства, составляющую от 1 нг/мл до 40 нг/мл. В целях удобства C_{\max} средства составляет от 5 нг/мл до 20 нг/мл.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением,
20 содержащая средство, где указанная композиция после перорального введения натошак субъекту, нуждающемуся в лечении с ее помощью, предусматривает соотношение C_{\max}/AUC_{0-24} , составляющее от 0,04 до 0,4.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением,
25 содержащая средство, где указанная композиция после перорального введения натошак субъекту, нуждающемуся в лечении с ее помощью, предусматривает соотношение C_{\max}/AUC_{0-24} , составляющее от 0,04 до 0,3.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением,
30 содержащая средство, где указанная композиция после перорального введения натошак субъекту, нуждающемуся в лечении с ее помощью, предусматривает соотношение C_{\max}/AUC_{0-24} , составляющее от 0,04 до 0,2.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая средство, где указанная композиция после перорального введения натошак субъекту, нуждающемуся в лечении с ее помощью, предусматривает соотношение

5 C_{\max}/AUC_{0-24} , составляющее от 0,04 до 0,18.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая средство, где указанная композиция после перорального введения натошак субъекту, нуждающемуся в лечении с ее помощью, предусматривает соотношение

10 C_{\max}/AUC_{0-24} , составляющее от 0,04 до 0,16.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая средство, где указанная композиция после перорального введения натошак субъекту, нуждающемуся в лечении с ее помощью, предусматривает соотношение

15 C_{\max}/AUC_{0-24} , составляющее от 0,04 до 0,13.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая средство, где указанная композиция после перорального введения натошак субъекту, нуждающемуся в лечении с ее помощью, предусматривает соотношение

20 C_{\max}/AUC_{0-24} , выбранное из 0,04-0,4, 0,04-0,3, 0,04-0,2, 0,04-0,18, 0,04-0,16 и 0,04-0,13.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая средство, где указанная композиция после перорального введения в дозе, выбранной из диапазона 0,5-20 мг, например составляющей 0,5, 0,67, 0,75, 0,83, 1, 1,25,

25 1,5, 2, 2,5, 3, 3,3, 4,5, 5, 6, 7,5, 9, 10, 12, 15 и 20 мг, натошак субъекту, нуждающемуся в лечении с ее помощью, предусматривает соотношение C_{\max}/AUC_{0-24} , выбранное из 0,04-0,4, 0,04-0,3, 0,04-0,2, 0,04-0,18, 0,04-0,16 и 0,04-0,13. В целях удобства в данном варианте осуществления доза выбрана из 4,5, 6, 9 и 12 мг, и соотношение C_{\max}/AUC_{0-24} выбрано из 0,04-0,2, в целях большего удобства из 0,04-0,16. В целях удобства состав представляет

30 собой состав для формирования пеллетов.

Конкретные составы по настоящему изобретению способны обеспечивать благоприятные характеристики, например в отношении биодоступности и другого фармакокинетического свойства, даже при потреблении еды.

Соответственно, в конкретном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая средство, где указанная композиция при введении пероральным путем после поглощения пищи по сравнению с введением натощак предусматривает следующее:

- 5 (a) обеспечивает у субъекта среднее значение AUC и/или C_{\max} , которое находится в пределах 30% от среднего значения AUC и/или C_{\max} , достигнутого натощак; и
(b) обеспечивает соотношение C_{\max}/AUC_{0-24} , составляющее от 0,04 до 0,4.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая средство, где указанная композиция при введении пероральным путем после поглощения пищи по сравнению с введением натощак предусматривает следующее:

- 10 (a) обеспечивает у субъекта среднее значение AUC и/или C_{\max} , которое находится в пределах 20% от среднего значения AUC и/или C_{\max} , достигнутого натощак; и
(b) обеспечивает соотношение C_{\max}/AUC_{0-24} , составляющее от 0,04 до 0,4 (в целях удобства 0,04-0,2).

В еще одном дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая средство, где указанная композиция при введении пероральным путем после поглощения пищи по сравнению с введением натощак предусматривает следующее:

- 20 (c) обеспечивает у субъекта среднее значение AUC и/или C_{\max} , которое находится в пределах 10% от среднего значения AUC и/или C_{\max} , достигнутого натощак; и
(d) обеспечивает соотношение C_{\max}/AUC_{0-24} , составляющее от 0,04 до 0,3 (в целях удобства 0,04-0,2).

Соответственно, в конкретном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая средство, где указанную композицию можно вводить с едой со сниженным воздействием (в целях удобства со сниженным в значительной степени воздействием) на высвобождение и фармакокинетические свойства средства. В одном аспекте данного варианта осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая средство, где указанную композицию можно вводить с едой с минимальным воздействием на высвобождение и фармакокинетические свойства средства.

В одном варианте осуществления конкретные составы по настоящему изобретению обеспечивают благоприятные характеристики в отношении фармакокинетических свойств и связанного с этим уменьшения побочных эффектов.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена
5 фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая средство, где указанная композиция при введении пероральным путем натошак субъекту, нуждающемуся в лечении с ее помощью, поддерживает концентрацию в плазме крови через 2 часа после T_{max} , которая составляет по меньшей мере 15% от C_{max} . В целях
10 удобства концентрация в плазме крови через 2 часа после T_{max} составляет по меньшей мере 30% (в целях большего удобства 40% и в целях еще большего удобства 50%) от C_{max} .

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая средство, где после перорального введения в дозе в пределах диапазона 0,5-5 мг (в целях
удобства 4,5 мг) натошак субъекту, нуждающемуся в лечении с ее помощью,
15 обеспечивается значение AUC_{0-24} , составляющее приблизительно 35 нг·ч/мл или более, в целях удобства 45 нг·ч/мл или более, в целях еще большего удобства 70 нг·ч/мл или более.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая
20 средство, где после перорального введения в дозе, составляющей 5 мг, натошак субъекту, нуждающемуся в лечении с ее помощью, обеспечивается значение AUC_{0-24} , составляющее приблизительно 35 нг·ч/мл или более, в целях удобства 45 нг·ч/мл или более, в целях еще большего удобства 70 нг·ч/мл или более.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена
25 фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая средство, где после перорального введения в дозе в пределах диапазона 5-30 мг (в целях удобства 6 или 12 мг) натошак субъекту, нуждающемуся в лечении с ее помощью, обеспечивается значение AUC_{0-24} , составляющее приблизительно 100 нг·ч/мл или более, в
целях удобства 120 нг·ч/мл или более, в целях еще большего удобства 140 нг·ч/мл или
30 более

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая средство, где после перорального введения в дозе, составляющей 10 мг, натошак

субъекту, нуждающемуся в лечении с ее помощью, обеспечивается значение AUC_{0-24} , составляющее приблизительно 100 нг·ч/мл или более, в целях удобства 120 нг·ч/мл или более, в целях еще большего удобства 140 нг·ч/мл или более.

- Как используется в данном документе, и если не указано иное, следует понимать, что термин “приблизительно” используется синонимично с термином “примерно”. Иллюстративно, и если не указано иное, применение термина “приблизительно” указывает значения немного за пределами указанных значений критериев, а именно $\pm 10\%$ (в целях удобства $\pm 2\%$). Таким образом, такие значения охвачены объемом формулы изобретения, содержащей ссылки на термины “приблизительно” или “примерно”.
- Используемый в данном документе термин “немедленное высвобождение” или “IR” используется в его общепринятом смысле для обозначения лекарственной формы, которая обеспечивает высвобождение средства сразу после введения. Например, состав с немедленным высвобождением означает состав, у которого скорость растворения лекарственного средства из состава составляет 85% или более через 30 минут от начала теста на растворение, который проводят в соответствии с тестом на растворение (способ с лопастной мешалкой), описанным в Фармакопее Соединенных Штатов Америки, в условиях, когда используют 900 мл соответствующей тестируемой жидкости (такой как буфер USP, pH 6,8), и скорость вращения лопастной мешалки составляет 100 об/мин. В качестве альтернативы, термин означает состав, у которого скорость растворения лекарственного средства из состава составляет 85% или более через 30 минут от начала теста на растворение, который проводят в соответствии со 2-м способом (способ с лопастной мешалкой) теста на растворение, описанным в фармакопее Японии, в условиях, когда в качестве исследуемой жидкости используют 900 мл фосфатного буфера USP (pH 6,8), и скорость вращения лопастной мешалки составляет 200 об/мин.
- Используемый в данном документе термин “модифицированное высвобождение” или “MR” означает, что выведение или высвобождение лекарственного средства, такого как средство, из лекарственной формы (таблетки, капсулы, пеллета и т. д.) было модифицировано таким образом, что его скорость высвобождения медленнее, чем из немодифицированной лекарственной формы или лекарственной формы немедленного высвобождения. Высвобождение лекарственного средства может происходить в течение нескольких часов или в течение нескольких дней для поддержания терапевтически эффективной концентрации лекарственного средства в плазме крови. Выражение модифицированное высвобождение охватывает отсроченное высвобождение

- (высвобождение в другой момент времени, чем сразу после введения), пролонгированное высвобождение (высвобождение в течение продолжительного периода времени), замедленное высвобождение (скорость высвобождения лекарственного средства поддерживается в течение определенного периода времени) и контролируемое высвобождение (скорость высвобождения лекарственного средства контролируется с получением определенного профиля концентрации лекарственного средства в организме). Как используется в данном документе, профилем более медленного растворения является тот, в котором выведение или высвобождение лекарственного средства из лекарственной формы происходит медленнее, т. е. требуется больше времени для высвобождения лекарственного средства в профиле более медленного растворения, чем в профиле более быстрого растворения. В целях удобства модифицированное высвобождение представляет собой пролонгированное высвобождение, замедленное высвобождение или контролируемое высвобождение.

Средство

- 15 Растворимость 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в водных средах сильно зависит от pH. В следующей таблице показана водная равновесная растворимость соединения, измеренная при 37°C.

Растворимость 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты при 37°C

Среда-носитель	Исходное значение pH	Растворимость через 24 часа (мг/мл)	pH (24 ч)	Растворимость через 48 часов (мг/мл)	pH (48 ч)
0,1 н. HCl	1,1	1,480	1,0	1,238	1,1
SGF, pH 1,6	1,6	0,415	1,4	0,398	1,4
Цитрат, pH 3,0	3,0	0,066	2,8	0,065	2,8
Сукцинат, pH 4,0	4,0	0,056	3,9	0,055	3,9
Ацетат, pH 4,5	4,6	0,070	4,5	0,065	4,5
Цитрат, pH 5,0	5,0	0,097	5,0	0,095	4,9
Гистидин, pH 6,0	6,1	0,532	5,8	0,485	5,8
Калия фосфат, pH 6,8	6,9	2,370	6,6	2,707	6,5
Натрия фосфат, pH 7,0	7,0	3,524	6,7	3,620	6,6
0,03 н. NaOH	12,3	10,562	6,9	10,256	6,9

Среда-носитель	Исходное значение pH	Растворимость через 24 часа (мг/мл)	pH (24 ч)	Растворимость через 48 часов (мг/мл)	pH (48 ч)
0,1 н. NaOH	12,8	31,871	7,1	33,494	7,0
0,3 н. NaOH	13,2	87,766	11,7	93,616	7,4
Вода	6,3	0,148	5,4	0,132	5,3

Средство можно использовать в свободной форме или в виде фармацевтически приемлемой соли, такой как фармацевтически приемлемая соль присоединения основания, полученная в результате реакции с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат, бикарбонат, сульфат, или катионом фармацевтически приемлемого металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и т. п. Иллюстративные примеры оснований включают в себя гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид холина, карбонат натрия, $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$ и т. п. Типичные органические амины, пригодные для образования солей присоединения оснований, включают в себя этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и т. п.

Средство можно использовать в виде фармацевтически приемлемой соли, такой как фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты, полученная в результате реакции с подходящей неорганической или органической кислотой, в том числе без ограничения неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота и т. п.; и органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, *Q*-толуолсульфоновая кислота, винная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, арилсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-метилбицикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная

кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота и муконовая кислота.

В целях удобства средство используют в свободной форме.

5 Средство можно использовать в различных формах твердого состояния, все из которых включены в объем настоящего изобретения. К ним относятся аморфные или кристаллические формы и безводные формы, а также сольваты или гидраты. В конкретной группе составов средство является кристаллическим и находится в безводной форме.

10 Кроме того, следует понимать, что средство можно использовать в форме подходящего фармацевтически приемлемого пролекарства. Соответственно, средство можно вводить в виде пролекарства, представляющего собой соединение, которое разрушается в организме человека или животного с высвобождением средства. Используемый в данном документе термин “пролекарство” относится к предшественнику

15 лекарственного средства, который после введения индивидууму и последующего всасывания превращается в активный или более активный вид с помощью какого-либо процесса, такого как превращение метаболическим путем. Таким образом, термин охватывает любое производное средства, которое при введении реципиенту способно обеспечивать, прямо или опосредованно, средство или его фармацевтически активный

20 метаболит или остаток. Некоторые пролекарства имеют химическую группу, присутствующую в пролекарстве, которая делает его менее активным и/или придает растворимость или какое-либо другое свойство лекарственному средству. Как только химическая группа отщеплена от пролекарства и/или модифицирована в нем, образуется активное лекарственное средство. Пролекарства могут быть полезны, поскольку в

25 некоторых ситуациях их может быть легче вводить, чем исходное лекарственное средство, или они могут иметь другие преимущества, например, когда требуется доставка лекарственного средства в определенную область тела.

Доза средства, требуемая в композиции по настоящему изобретению для терапевтического или профилактического лечения конкретного заболевания или

30 патологического состояния, обязательно будет варьироваться в зависимости, например, от хозяина, получающего лечение, и от тяжести заболевания, подлежащего лечению. Количество вводимого активного соединения будет зависеть от субъекта, подвергающегося лечению, тяжести нарушения или состояния, скорости введения,

характера соединения и усмотрения лечащего врача. Однако эффективная доза находится в пределах диапазона от приблизительно 0,003 до приблизительно 10 мг на кг массы тела в день, предпочтительно от приблизительно 0,003 до приблизительно 1 мг/кг/день, в однократной или разделенной дозах. Для человека массой 70 кг это будет количество, составляющее от приблизительно 0,21 до приблизительно 700 мг/день, предпочтительно от приблизительно 0,21 до приблизительно 70 мг/день. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, в то время как в других случаях могут быть использованы большие дозы без какого-либо вредного побочного эффекта при условии, что такие большие дозы сначала делят на несколько небольших доз для введения в течение дня. Стандартная доза композиции обычно будет содержать, например, 0,1-100 мг активного ингредиента, и предпочтительно 0,2-10 мг активного ингредиента. Предпочтительно, предусматривается суточная доза, выбранная из любой из следующих: 0,5 мг, 1 мг, 1,5 мг, 2 мг, 2,5 мг, 3 мг, 3,5 мг, 4,0 мг, 4,5 мг, 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг и 20 мг. Понятно, что широкий диапазон доз рассматривается с учетом разнообразных потребностей клинической группы, которая может демонстрировать различия в воздействии, а также различия в воздействии различных составов.

Как правило, средство присутствует в композиции по настоящему изобретению в количестве в пределах диапазона от 0,5 до 50%, предпочтительно от приблизительно 0,5 до 35% и особенно от приблизительно 0,5 до 30% по весу композиции. Следует понимать, что термин “приблизительно” по отношению к доле средства, присутствующего в композиции, относится к $\pm 2\%$ от общей массы композиции.

Лекарственные формы с модифицированным высвобождением

Преимущества настоящего изобретения не ограничены конкретным типом лекарственной формы, имеющей конкретный механизм высвобождения лекарственного средства. В целях удобства композиции с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению обеспечивают высвобождение средства в течение периода, составляющего 3 часа или больше, в целях удобства 4 часа или больше, в целях большего удобства 5 часов или больше, в целях еще большего удобства 8 часов или больше, в целях еще большего удобства 12 часов или больше, в целях еще большего удобства 15 часов или больше после введения. Высвобождение средства можно определять с помощью способов, известных в уровне техники. Например, значения скорости высвобождения

можно определить с использованием тестов на растворение *in vitro*, которые описаны в примерах в данном документе.

Модифицированное высвобождение средства можно осуществлять любыми способами, известными в области фармацевтики, в том числе без ограничения

- 5 применение осмотических лекарственных форм, матричных лекарственных форм, лекарственных форм в виде множества частиц, лекарственных форм, задерживающихся в желудке, и лекарственных форм с быстрым и кратковременным зависимым от условий высвобождением. Два из этих примеров, а именно матричные лекарственные формы и лекарственные формы в виде множества частиц, описаны более подробно ниже.

10 Матричные системы (единичные стандартные лекарственные формы)

- В одном варианте осуществления средство вводят в лекарственную форму с модифицированным высвобождением с разрушаемой или неразрушаемой матрицей. Как правило, в матричной лекарственной форме лекарственное средство гомогенно распределено в материале матрицы. Под разрушаемой матрицей понимают разрушаемую
- 15 водой, или способную набухать в воде, или водорастворимую в смысле того, что она является либо разрушаемой, либо способной к набуханию, либо растворимой в чистой воде, либо требует наличия кислоты или основания для ионизации полимерной матрицы в достаточной степени, чтобы вызвать разрушение или растворение. При контакте с водной средой разрушаемая матрица поглощает воду и образует набухший в воде гель или
- 20 “матрицу”, через которые средство может проходить или диффундировать в зависимости от его физико-химических свойств. Набухшая в воде матрица постепенно разрушается, набухает, распадается или растворяется, тем самым контролируя высвобождение средства. Разрушаемую матрицу, в которую введено средство, в целом можно описать как набор вспомогательных средств, смешанных со средством, которые, при контакте с
- 25 водной средой, впитывают воду и образуют набухшие в воде гель или “матрицу”, задерживающие средство. Высвобождение лекарственного средства может происходить с помощью различных механизмов: матрица может распадаться или растворяться снаружи в отношении частиц или гранул средства; или лекарственное средство может растворяться во впитанном водном растворе и диффундировать из матричной
- 30 лекарственной формы или через нее.

Ключевым ингредиентом этой набухающей в воде матрицы является способный к набуханию в воде, разрушаемый или растворимый полимер, который обычно можно описать как гидрогель или способный к набуханию в воде полимер. Такие полимеры

могут быть линейными, разветвленными или сшитыми. Они могут быть гомополимерами или сополимерами. Хотя они могут быть синтетическими полимерами, полученными из винила, акрилата, метакрилата, уретана, сложного эфира и оксидных мономеров, в целях наибольшего удобства они являются производными природных полимеров, таких как

5 полисахариды или белки. Такие материалы включают природные полисахариды, такие как хитин, хитозан, декстран и пуллулан; агаровую камедь, аравийскую камедь, камедь карайи, камедь бобов рожкового дерева, трагакантовую камедь, каррагинаны, камедь гхатти, гуаровую камедь, ксантановую камедь и склероглюкан; крахмалы, такие как

10 декстрин и мальтодекстрин; гидрофильные коллоиды, такие как пектин; фосфатиды, такие как лецитин; альгинаты, такие как альгинат аммония, альгинат натрия, калия или кальция, альгинат пропиленгликоля; желатин; коллаген и целлюлозные полимеры. Под “целлюлозными полимерами” подразумевается полимер целлюлозы, который был

модифицирован реакцией по меньшей мере части гидроксильных групп на сахаридных повторяющихся звеньях с соединением с образованием связанного со сложным эфиром

15 или связанного с простым эфиром заместителя.

Предпочтительный класс целлюлозных полимеров для разрушаемой матрицы включает в себя такие целлюлозные полимеры, как этилцеллюлоза (ЕС), метилэтилцеллюлоза (МЕС), карбоксиметилцеллюлоза (СМС), карбоксиметилэтилцеллюлоза (СМЕС), гидроксиэтилцеллюлоза (НЕС),

20 гидроксипропилцеллюлоза (НРС), ацетат целлюлозы (СА), пропионат целлюлозы (СР), бутират целлюлозы (СВ), ацетобутират целлюлозы (САВ), САР, САТ, гидроксипропилметилцеллюлоза или гипромеллоза (НРМС), НРМСР, НРМСАС, ацетотримеллитат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАТ) и

этилгидроксиэтилцеллюлоза (ЕНЕС). Особенно подходящий класс таких целлюлоз

25 включает различные виды НРМС с низкой вязкостью (MW менее чем или равная 50000 дальтон) и высокой вязкостью (MW более 50000 дальтон).

НРМС может содержать более одного вида полимера и доступна для приобретения под несколькими товарными знаками, например METHOCEL® E, F, J и K от Dow Chemical Company, США. Доступные для приобретения полимеры НРМС с низкой

30 вязкостью включают в себя METHOCEL серий E5, E15LV, E50LV и K100LY от Dow, тогда как полимеры НРМС с высокой вязкостью включают в себя E4MCR, E10MCR, K4M, K15M и K100M; особенно предпочтительными в этой группе является METHOCEL (товарный знак) серии K. В целях удобства НРМС представляет собой METHOCEL K100

Premium LVCR или METHOCCEL K100M Premium DC. Другие доступные для приобретения типы НРМС включают в себя серию Shin Etsu METOLOSE 90SH и серию Ashland Benecal™.

Другие материалы, пригодные для материала разрушаемой матрицы, включают в
5 себя без ограничения полиэтиленоксид, пуллулан, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, поливинилацетат, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, полиакриламид, полиакриловую кислоту, сополимеры этакриловой кислоты или метакриловой кислоты (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Пискатавэй, Нью-Джерси) и
10 другие производные акриловой кислоты, такие как гомополимеры и сополимеры бутилметакрилата, метилметакрилата, этилметакрилата, этилакрилата, (2-диметиламиноэтил)метакрилата и (триметиламиноэтил)метакрилата хлорида.

В одном варианте осуществления материал разрушаемой матрицы представляет собой полиэтиленоксид. Примеры включают в себя наименования продуктов Polyox WSR-308 [средняя молекулярная масса: 8000000, вязкость: 10000-15000 мПа·с (1% водный раствор при 25°C)], Polyox WSR-303 [средняя молекулярная масса: 7000000, вязкость: 7500-10000 мПа·с (1% водный раствор при 25°C)], Polyox WSR Coagulant [средняя молекулярная масса: 5000000, вязкость: 5500-7500 мПа·с (1% водный раствор при 25°C)], 5 Polyox WSR-301 [средняя молекулярная масса: 4000000, вязкость: 1650-5500 мПа·с (1% водный раствор при 25°C)], Polyox WSR-N-60K [средняя молекулярная
20 масса: 2000000, вязкость: 2000-4000 мПа·с (2% водный раствор при 25°C)], Polyox WSR-N-12K [средняя молекулярная масса: 1000000, вязкость: 400-800 мПа·с (2% водный раствор при 25°C)], Polyox WSR-1105 [средняя молекулярная масса: 900000, вязкость: 8800-17600 мПа·с (5% водный раствор при 25°C)], Polyox WSR-205 [средняя молекулярная масса: 600000, вязкость: 4500-8800 мПа·с (5% водный раствор при 25°C)],
25 Polyox WSR-N-750 [средняя молекулярная масса: 300000, вязкость: 600-1200 мПа·с (5% водный раствор при 25°C)], Polyox WSR-N-80 [средняя молекулярная масса: 200000, вязкость: 55-90 мПа·с (5% водный раствор при 25°C)] и Polyox WSR-N-10 [средняя молекулярная масса: 100000, вязкость: 12-50 мПа·с (5% водный раствор при 25°C)] (Dow Chemical Company, США). В целях удобства полиэтиленоксид представляет собой Polyox
30 WSR-N-750.

Эти разрушаемые полимеры матрицы можно использовать отдельно или в виде подходящей комбинации двух или более из них. Разрушаемый(-ые) полимер(-ы) матрицы, как правило, будет(будут) присутствовать в количестве, составляющем приблизительно 5-

50% по весу композиции, в целях удобства приблизительно 5-40% по весу, в целях большего удобства приблизительно 5-35% по весу и в целях еще большего удобства приблизительно 5-30% по весу. В одном варианте осуществления разрушаемый полимер матрицы представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу и присутствует в

5 количестве, составляющем приблизительно 10-35% по весу композиции, в целях удобства приблизительно 17,5-30% по весу, в целях большего удобства приблизительно 18-22% по весу (в целях удобства 19% по весу) или приблизительно 25-32% по весу (в целях удобства 29% по весу), в целях еще большего удобства приблизительно 19,42% по весу или 29,13% по весу. В целях удобства гидроксипропилметилцеллюлоза представляет

10 собой НРМС с низкой вязкостью (MW менее чем или равная 50000 дальтон) или высокой вязкостью (MW более 50000 дальтон). В целях удобства НРМС выбрана из METHOCEL K100 Premium LVCR или METHOCEL K100M. В целях удобства НРМС представляет собой METHOCEL K100M Premium DC. В дополнительном варианте осуществления как гидроксипропилметилцеллюлоза, так и полиэтиленоксид присутствуют в качестве

15 разрушаемых полимеров матрицы, где гидроксипропилметилцеллюлоза присутствует в количестве, составляющем приблизительно 10-20% по весу композиции (в целях удобства приблизительно 15% по весу), и полиэтиленоксид присутствует в количестве, составляющем приблизительно 5-10% по весу композиции (в целях удобства приблизительно 9-10% по весу). В целях удобства полиэтиленоксид представляет собой

20 Polyox WSR-N-750.

Разрушаемая полимерная композиция матрицы может дополнительно содержать широкий спектр фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, известных в фармацевтической области, в том числе вспомогательные вещества, которые облегчают производственный процесс и/или улучшают эффективность лекарственной формы.

25 Обычные вспомогательные вещества включают в себя разбавители или объемообразующие средства, смазывающие вещества, связующие вещества и т. п. Такие дополнительные вспомогательные вещества хорошо известны специалисту в данной области и описаны, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7th Edition, American Pharmaceutical Association; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 4rd

30 Edition, Khar et al. 2013; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1, 3rd Edition, Augsburger., et al, 2008; Modern Pharmaceutics, Banker, Gilbert and Rhodes, Christopher T., 4th edition, 2002 и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, 2012.

Количество вспомогательных веществ, используемых в лекарственной форме, будет соответствовать количеству, обычно используемому в матричной системе. Вспомогательное(-ые) вещество(-а), как правило, будет(будут) присутствовать в количестве, составляющем приблизительно 10-90% по весу композиции, в целях удобства 5 приблизительно 20-90% по весу, в целях большего удобства приблизительно 40-90% по весу, в целях наибольшего удобства приблизительно 60-80% по весу, в целях еще большего удобства приблизительно 63-80% по весу и, в частности, приблизительно 66-79% по весу.

Разбавители или наполнители могут быть добавлены для увеличения массы до 10 размера, подходящего для прессования таблетки, содержащей отдельную дозу. Подходящие разбавители включают сахарную пудру, фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит, каолин, хлорид натрия, крахмал и сорбит. Разбавители или наполнители могут присутствовать в количестве приблизительно 20-85% по весу композиции, в целях удобства приблизительно 45-80% по весу, в целях 15 большего удобства приблизительно 60-75% по весу. В целях удобства разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу или лактозу. В одном варианте осуществления разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу и присутствует в количестве, составляющем 61-65% по весу композиции. В дополнительном варианте осуществления присутствуют как микрокристаллическая 20 целлюлоза, так и лактоза, где микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве, составляющем 45-50% по весу композиции, и лактоза присутствует в количестве, составляющем 22-25% по весу композиции.

Смазывающие вещества могут быть включены в лекарственную форму по целому ряду причин. Смазывающие вещества уменьшают трение между гранулятом и стенкой 25 матрицы во время прессования и выброса. Это предотвращает прилипание гранулята к пуансонам для таблеток и облегчает его выброс из пуансонов для таблеток. Примеры подходящих смазывающих веществ, которые можно использовать, включают в себя без ограничения тальк, стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, растительное масло, стеарилфумарат натрия, стеарат кальция, стеарат цинка и стеарат магния. Смазывающие 30 вещества могут присутствовать в количестве, составляющем приблизительно 0,1-4% по весу композиции, в целях удобства приблизительно 0,2-1% по весу, в целях большего удобства приблизительно 0,2-0,75% по весу. В целях удобства смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Скользящие вещества также могут быть включены в лекарственную форму. Скользящее вещество улучшает характеристики текучести гранулята. Примеры подходящих скользких веществ включают в себя без ограничения тальк, диоксид кремния и крахмал. Скользящие вещества могут присутствовать в количестве, составляющем приблизительно 0,1-0,75% по весу композиции, в целях удобства приблизительно 0,2-0,5% по весу. В целях удобства скользкое вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния.

Связующие вещества могут быть включены в лекарственную форму. Связующие вещества обычно используют, если производство лекарственной формы включает стадию гранулирования. Примеры подходящих связующих веществ включают в себя без ограничения повидон, поливинилпирролидон, ксантановую камедь, целлюлозные камеди, такие как карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза), гидроксцеллюлоза, желатин, крахмал и предварительно желатинизированный крахмал.

Другие вспомогательные вещества, которые могут быть включены в лекарственную форму, включают в себя без ограничения модификаторы pH (такие как подходящие органические кислоты или их соли щелочных металлов (например, лития, натрия или калия), такие как бензойная кислота, лимонная кислота, винная кислота, янтарная кислота, адипиновая кислота и т. п. или их соответствующие соли щелочных металлов, например соли щелочных металлов таких кислот, например натриевая соль лимонной кислоты (например, цитрат натрия)). Другие вспомогательные вещества, которые могут присутствовать, включают в себя без ограничения консерванты, антиоксиданты или любое другое вспомогательное вещество, обычно используемое в фармацевтической промышленности.

В одном варианте осуществления, как правило, средство будет присутствовать в матричной композиции по настоящему изобретению в количестве в пределах диапазона от 0,5 до 50%, предпочтительно приблизительно от 0,5 до 20% и особенно приблизительно от 1 до 10% по весу композиции. В конкретной группе композиций средство будет присутствовать в количестве, составляющем приблизительно 2-3% по весу конечной композиции. В дополнительной конкретной группе композиций средство будет присутствовать в количестве, составляющем приблизительно 5-6% по весу конечной композиции. В еще одной дополнительной конкретной группе композиций средство будет присутствовать в количестве, составляющем приблизительно 2 или 3% по весу

конечной композиции. В еще одной дополнительной конкретной группе композиций средство будет присутствовать в количестве, составляющем приблизительно 5 или 6% по весу конечной композиции. В еще одной дополнительной конкретной группе композиций средство будет присутствовать в количестве, составляющем 2-3%, таком как, например, 2,31 или 2,43% по весу конечной композиции. В еще одной дополнительной конкретной группе композиций средство будет присутствовать в количестве, составляющем 5-6%, таком как, например, 5,39% по весу конечной композиции.

В качестве альтернативы, композиции по настоящему изобретению можно вводить с помощью лекарственной формы с неразрушаемой матрицей или встраивать в нее. В таких лекарственных формах средство распределяется в инертной матрице.

Лекарственное средство преимущественно высвобождается путем диффузии через инертную матрицу. Примеры материалов, подходящих для инертной матрицы, включают в себя нерастворимые пластмассы, такие как сополимеры метилакрилата и метилметакрилата, поливинилхлорид и полиэтилен; полимеры, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы и сшитый поливинилпирролидон (также известный как поливинилполипирролидон или кросповидон); и жирные соединения, такие как карнаубский воск, микрокристаллический воск и триглицериды. Такие лекарственные формы дополнительно описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy 22nd edition (2012).

Матричные лекарственные формы с контролируемым высвобождением можно получить путем смешивания средства и других вспомогательных веществ вместе, а затем формирования смеси в таблетку (например, каплет), пилюлю или другую лекарственную форму, например, с помощью сжимающих усилий. Составы по настоящему изобретению можно получать, например, с помощью такой технологии, как влажное гранулирование, прямое прессование, полусухое прессование (например, вальцевание) и т. п. Например, их можно получать путем смешивания полимера матрицы со средством и необязательно другими вспомогательными веществами с последующим гранулированием смеси перед прессованием смеси в конечную лекарственную форму. Такие прессованные лекарственные формы могут быть сформированы с использованием любого из множества прессов, применяемых при изготовлении фармацевтических лекарственных форм.

Примеры включают однопуансонные прессы, роторные таблеточные прессы и многослойные роторные таблеточные прессы. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Edition, 22nd Edition, 2012. Прессованная лекарственная форма может

иметь любую форму, включая круглую, овальную, продолговатую, цилиндрическую или треугольную. Верхняя и нижняя поверхности устройства для прессования могут быть плоскими, круглыми, вогнутыми или выпуклыми. При формовании путем прессования лекарственная форма обычно имеет “прочность”, составляющую по меньшей мере 5 килопонд (кп)/см², и более предпочтительно по меньшей мере 7 кп/см². В данном документе “прочность” является разрушающим усилием, также известным как “прочность таблетки на раздавливание”, необходимым для разрушения таблетки, образованной из материалов, деленное на максимальную площадь поперечного сечения таблетки, перпендикулярного этому усилию. Усилие прессования, необходимое для достижения этой прочности, будет зависеть от различных факторов, таких как, например, размер таблетки, но в целом прочность будет больше чем приблизительно 5 кп/см². Истираемость является хорошо известной мерой устойчивости таблетки к износу поверхности в результате потери веса в процентах после того, как таблетку подвергают стандартизированной процедуре встряхивания. Значения истираемости, составляющие от 0,8 до 1,0%, рассматриваются как составляющие верхний предел приемлемости. Лекарственные средства с прочностью, составляющей больше 5 кп/см² (в зависимости от размера), как правило, очень надежны, характеризуясь истираемостью, составляющей меньше 0,5%.

В целях удобства способ влажного гранулирования для получения матричных контролируемых дозированных составов по настоящему изобретению включает следующие стадии:

- (a) смешивание средства, материала матрицы и, необязательно, других вспомогательных веществ;
- (b) влажное гранулирование смешанных компонентов;
- (c) высушивание смеси;
- (d) смешивание смеси со смазывающим веществом, таким как стеарат магния, и, необязательно, добавление других вспомогательных веществ, и
- (e) прессование смешанной смеси в таблетки.

Другие способы формирования матричных составов с контролируемым высвобождением хорошо известны в фармацевтической области. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy Edition, 2000, 22nd Edition, 2012.

Матричные лекарственные формы могут быть необязательно покрыты одним или несколькими подходящими покрытиями, например пленочным покрытием. Покрытие

можно использовать для облегчения проглатывания, облегчения обработки, обеспечения эстетических свойств или защиты, например, от попадания влаги или деградации светом, для окрашивания состава или для модификации или контроля высвобождения средства из состава, например для обеспечения энтеральной защиты от кислоты или других целей

5 контроля высвобождения.

Подходящие покрытия, такие как пленочные покрытия, которые можно нанести на композицию согласно настоящему изобретению, включают пленкообразующее средство, например сахар или, более конкретно, пленкообразующий полимер. Покрытия подходящими сахарами хорошо известны и включают, например, сахарозу или лактозу.

- 10 Подходящие пленкообразующие средства включают в себя, например, пленкообразующие полимеры, такие как простые эфиры, сложные эфиры и смешанные простые и сложные эфиры целлюлозы, в том числе без ограничения сложные эфиры водорастворимых простых эфиров целлюлозы, например гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза), гидроксипропилэтилцеллюлоза,
- 15 гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат или гидроксипропилметилцеллюлозы фталат; пленкообразующие акриловые полимеры, например сополимеры метакрилата и метилметакрилата; и пленкообразующие виниловые полимеры, например поливиниловые спирты или поливинилацетата фталат. Подходящим образом пленкообразующий полимер представляет собой водорастворимый
- 20 пленкообразующий полимер, в частности водорастворимый простой эфир целлюлозы, например гидроксипропилметилцеллюлозу - гипромеллозу (в частности, гидроксипропилметилцеллюлозу с динамической вязкостью, составляющей от 2 до 18 сП (измеренной в 2% вес/об. растворе при 20°C), и выбранную, например, из марок 1828, 2208, 2906 и предпочтительно 2910, которые определены выше). Количество
- 25 используемого пленкообразующего средства будет зависеть от необходимых свойств пленочного покрытия. Обычно пленкообразующее средство будет присутствовать в количестве, составляющем от 40 до 90% по весу пленочного покрытия, например от 50 до 80% пленочного покрытия. Пленкообразующее средство обычно присутствует в количестве, составляющем от 0,5 до 5%, соответственно от 1 до 3%, по весу композиции
- 30 согласно настоящему изобретению. Необязательно пленочное покрытие содержит дополнительные компоненты, такие как пластификатор, красители, диспергирующие добавки и замутнители. Пластификаторы можно использовать для улучшения приспособляемости, и долговечности, и адгезионных свойств пленки в пленочном

покрытии. Подходящие пластификаторы включают в себя, например, глицерин, ацетилированные моноглицериды, сложные эфиры лимонной кислоты (например, триэтилцитрат), пропиленгликоли, полиэтиленгликоли (например, полиэтиленгликоли с молекулярной массой, составляющей от 200 до 500, в частности 300), триацетин
5 (триацетат глицерина), триглицериды (например, касторовое масло) или сложные эфиры фталиевой кислоты (например, диэтилфталат). Как правило, пластификатор при использовании присутствует в количестве, составляющем от 1 до 20%, например от 5 до 15% по весу в расчете на вес пленочного покрытия.

Подходящие замутнители и красители хорошо известны и включают в себя,
10 например, диоксид титана, оксиды железа (например, окись железа). Подходящие диспергирующие добавки включают в себя, например, тальк.

В варианте осуществления настоящего изобретения пленочное покрытие содержит:

- (i) от 50 до 100 (соответственно, от 50 до 80) частей водорастворимого простого эфира
15 целлюлозы (соответственно, гидроксипропилметилцеллюлозы, в частности гидроксипропилметилцеллюлозы с динамической вязкостью, составляющей от 2 до 18 сП (измеренной в 2% вес/об. растворе при 20°C), например, марок 2910, 1828, 2208 или 2906, которые определены выше, с динамической вязкостью, составляющей от 5 до 7 сП);
- 20 (ii) от 0 до 25 (в частности, от 5 до 20) частей пластификатора (соответственно, полиэтиленгликоля, в частности полиэтиленгликоля с молекулярной массой, составляющей от 200 до 500) и
- (iii) от 0 до 50 (в частности, от 0 до 30) частей суммарно замутнителей
(соответственно, диоксида титана), красителей (соответственно, окиси железа) и
25 диспергирующих добавок; где все части даны по весу и сумма частей (i)+(ii)+(iii) = 100.

Покрытие может составлять, например, от 0,5 до 10% по весу композиции, в частности от 1 до 6%, и предпочтительно от 2 до 3%. Подходящие пленочные покрытия доступны для приобретения в виде концентратов, которые можно разбавлять водой, и,
30 необязательно, простым эфиром целлюлозы, таким как НРМС, и пластификатором, таким как полиэтиленгликоль, перед нанесением на композицию. Такие концентраты включают покрытия Opadry® в настоящее время не существующего Colorcon, например Opadry Blue 03K105000 и Opadry White 03K18416.

В одном варианте осуществления матричные лекарственные формы покрыты одним или несколькими подходящими покрытиями для дополнительной модификации или контроля высвобождения средства из состава, например для обеспечения энтеральной защиты от кислоты или других целей контроля высвобождения. Подходящие материалы, используемые для получения покрытия на матричных лекарственных формах, включают полимеры, известные в данной области, как энтеросолюбильные покрытия для отсроченного высвобождения фармацевтических препаратов. Они чаще всего представляют собой рН-чувствительные материалы, такие как фталат ацетата целлюлозы, тримеллитат ацетата целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, поли(винилацетата фталат) и акриловые сополимеры, такие как Eudragit L-100 (Evonik), Eudragit L 30 D-55, Eudragit S 100, Eudragit FS 300 и родственные материалы. В целях удобства материалом покрытия является Eudragit L 30 D-55. Материал покрытия обычно присутствует в количестве, составляющем от 0,5 до 7%, соответственно от 1 до 5%, по весу композиции согласно настоящему изобретению. Толщину и тип покрытия с отсроченным высвобождением подгоняют таким образом, чтобы обеспечить требуемое свойство задержки. В целом, более толстые покрытия более устойчивы к разрушению и, следовательно, дают большую задержку, как и покрытия, которые предназначены для растворения при значении рН выше 7. Предпочтительные покрытия обычно составляют от приблизительно 10 микрон толщиной до приблизительно 3 мм толщиной и более предпочтительно от 10 мкм до 500 мкм. При проглатывании матричная лекарственная форма проходит через желудок, где покрытие предотвращает высвобождение средства в кислых условиях, преобладающих там. Когда матричная лекарственная форма выходит из желудка и входит в тонкую кишку, где рН выше, покрытие разрушается или растворяется в соответствии с физико-химическими свойствами выбранного материала. После разрушения или растворения покрытия разрушаемая или неразрушаемая матрица, в которую введено средство, предотвращает немедленное или быстрое высвобождение средства и модулирует высвобождение так, чтобы предотвратить создание высоких концентраций.

В конкретном варианте осуществления предусмотрена матричная фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая:

- (i) от 1 до 10 (в частности, от 1 до 8) частей средства;
- (ii) от 10 до 40 (в частности, от 15 до 35) частей разрушаемого полимера матрицы;

(iii) от 40 до 85 (в частности, от 40 до 75) частей разбавителя или комбинации разбавителей;

(iv) от 0 до 3 (в частности, 0,2-0,7) частей скользящего средства;

(v) от 0 до 2 (в частности, 0,2-1) частей смазывающего вещества и

5 (vi) от 0 до 8 (в частности, 0,5-3,5) частей пленочного покрытия;

где все части даны по весу и сумма частей (i)+(ii)+(iii)+(iv)+(v)+(vi) = 100, при этом разрушаемый полимер матрицы имеет любое из значений, определенных выше.

Системы в виде множества частиц

Системы в виде множества частиц включают в себя субъединицы, такие как мини-

10 таблетки, микросферы, пеллеты и гранулы. Материалы в форме множества частиц обычно предусматривают множество мини-таблеток, микросфер, пеллетов или гранул, которые могут иметь размер, составляющий от приблизительно 10 мкм до приблизительно 2 мм, более типично приблизительно от 100 мкм до 1 мм в диаметре. Такие материалы в форме множества частиц можно упаковать, например, в капсулу, такую как желатиновая капсула
15 или капсула, образованная из полимера, такого как HPMCAS, HPMC или крахмал; предоставлять в дозах в виде суспензии или взвеси в жидкости; предоставлять в дозах в виде порошка для приготовления раствора; или их можно формировать в таблетку (например, каплет) или пилюлю с помощью прессования или других способов, известных в уровне техники.

20 Такие материалы в форме множества частиц могут быть получены любым известным способом, таким как способы влажного и сухого гранулирования, экструзия/сферонизация, вальцевание, отвердевание расплава или с использованием покрытых распылением затравочных ядер. В целях удобства материалы в форме множества частиц получают с использованием покрытых распылением затравочных ядер.

25 Например, в способах мокрого и сухого гранулирования композицию, содержащую средство и необязательные вспомогательные вещества, можно гранулировать с получением материалов в форме множества частиц необходимого размера. Вспомогательные вещества, такие как связующее вещество, можно смешивать с композицией для облегчения обработки и формирования материалов в форме множества
30 частиц. Связующие вещества, пригодные при изготовлении материалов в форме множества частиц, включают в себя микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel RTM, FMC Corp.), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) и родственные материалы или их комбинации. В целом, связующие вещества,

которые пригодны при гранулировании и таблетировании, такие как крахмал, предварительно желатинированный крахмал и поли(N-винил-2-пирролидинон) (PVP), также можно использовать для формирования материалов в форме множества частиц. В случае влажного гранулирования связующее вещество, такое как микрокристаллическая 5 целлюлоза, можно включать в гранулирующую жидкость для облегчения формирования подходящего материала в форме множества частиц. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, 2012.

В любом случае полученные частицы могут сами по себе составлять материал в форме множества частиц или их можно покрывать различными пленкообразующими 10 материалами, такими как полимеры с модифицированным высвобождением, энтеросолюбильные полимеры или набухающие в воде или водорастворимые полимеры, и/или их можно комбинировать с другими вспомогательными веществами или средами-носителями, которые помогают при введении доз пациентам. В целях удобства полученные частицы покрывают полимерами с модифицированным высвобождением, 15 и/или их можно объединить с другими вспомогательными веществами или средами-носителями для облегчения введения доз пациентам.

В одном варианте осуществления средство присутствует в ядре, окруженном ограничивающей скорость мембраной. Средство пересекает мембрану с помощью механизмов массопередачи, включая без ограничения растворение в мембране с 20 последующей диффузией через мембрану или диффузией через заполненные жидкостью поры внутри мембраны. Каждая субъединица материала в форме множества частиц может быть отдельно покрыта мембраной. Покрытие может быть непористым, но проницаемым для средства (например, средство может диффундировать непосредственно через мембрану), или оно может быть пористым. Покрытия с модифицированным 25 высвобождением, известные в уровне техники, можно использовать для изготовления мембраны, особенно полимерные покрытия, такие как сложный или простой эфир целлюлозы, акриловый полимер или смесь полимеров. Предпочтительные материалы включают в себя этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы и ацетобутират целлюлозы. Полимер можно наносить в виде раствора в органическом растворителе или в виде водной 30 дисперсии или латекса. Операцию нанесения покрытия можно проводить на стандартном оборудовании, таком как устройство для нанесения покрытия в псевдооживленном слое, устройство для нанесения покрытия Wurster или устройство для нанесения покрытия в ротационном слое. При необходимости, проницаемость покрытия можно регулировать

путем смешивания двух или более материалов. Пригодный способ подгонки пористости покрытия включает добавление предварительно определенного количества мелкодисперсного водорастворимого материала, такого как сахара, или соли, или водорастворимые полимеры (например, НРС), к раствору или дисперсии (например, водному латексу) мембранообразующего полимера, подлежащего использованию. Когда лекарственную форму проглатывают в водную среду GI-тракта, эти растворимые в воде мембранные добавки выщелачиваются из мембраны, оставляя поры, которые облегчают высвобождение лекарственного средства. Мембранное покрытие также можно модифицировать добавлением пластификаторов, известных в уровне техники.

10 В одном предпочтительном варианте осуществления материал в форме множества частиц предусматривает затравочное ядро с нанесенным слоями средством и покрытое полимерным материалом такого типа, который пригоден для обеспечения модифицированного высвобождения средства. В этом варианте осуществления материалы в форме множества частиц в виде микросфер или пеллетов можно получать

15 путем надстраивания композиции со средством (лекарственным средством плюс необязательно любыми вспомогательными веществами) на затравочное ядро с помощью способа наслаивания лекарственного средства, такого как порошковое покрытие, или путем нанесения композиции со средством распылением раствора или дисперсии средства в соответствующей среде-носителе для раствора/дисперсии (например,

20 дисперсии связующего вещества, например НРМС, например 6 сП) на затравочные ядра в псевдооживленном слое, как, например, с использованием устройства для нанесения покрытия Wurster или роторной установки. Затравочное ядро может состоять из сахара (например, зерно нонпарель), крахмала или микрокристаллической целлюлозы, в целях удобства микрокристаллической целлюлозы. Примером подходящей композиции и

25 способа является распыление дисперсии композиции со средством/связующим веществом (например, НРМС) в воде на затравочное ядро. Для изготовления мембраны, которую наносят поверх затравочных ядер с нанесенным слоями средством, можно использовать покрытие с модифицированным высвобождением, известное в уровне техники и описанное ранее, в частности полимерные покрытия. Скорость высвобождения средства

30 из материалов в форме множества частиц с покрытием можно контролировать такими факторами, как композиция и содержание связующего вещества в ядре с покрытием средством, толщина и проницаемость покрытия с модифицированным высвобождением, а также соотношение поверхности и объема и размер материала в форме множества частиц.

Специалисту в данной области будет понятно, что увеличение толщины покрытия уменьшит скорость высвобождения, в то время как увеличение проницаемости покрытия, или размера, или соотношения поверхности и объема материалов в форме множества частиц увеличит скорость высвобождения. При необходимости, проницаемость покрытия можно регулировать путем смешивания двух или более материалов. Пригодная серия покрытий с модифицированным высвобождением включает смеси водонерастворимых и водорастворимых полимеров, например этилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы соответственно. Пригодной модификацией покрытия является добавление мелкодисперсного водорастворимого материала, такого как сахара или соли. При помещении в водную среду эти растворимые в воде мембранные добавки выщелачиваются из мембраны, оставляя поры, которые облегчают доставку лекарственного средства. Мембранное покрытие также можно модифицировать добавлением пластификаторов, как известно специалисту в данной области.

В одном варианте осуществления пеллеты с модифицированным высвобождением содержат:

- a) инертное ядро в количестве в пределах диапазона от приблизительно 10% до приблизительно 90% (вес/вес) по весу пеллета с модифицированным высвобождением;
- b) слой лекарственного средства, который инкапсулирует инертное ядро, содержащий смесь средства и необязательно связующего вещества (такого как, например, гидроксипропилметилцеллюлоза) в количестве в пределах диапазона от приблизительно 5% до приблизительно 80% (вес/вес) от общего веса пеллета с модифицированным высвобождением, при этом массовое соотношение средства и связующего вещества (если присутствует) находится в пределах диапазона приблизительно от 4:1 до 19:1;
- c) слой с модифицированным высвобождением, который инкапсулирует ядро с нанесенными слоями лекарственным средством, содержащий полимер с модифицированным высвобождением, при этом указанный полимер с модифицированным высвобождением предусматривает этилцеллюлозу или смесь этилцеллюлозы и/или гидроксипропилцеллюлозы в количестве в пределах диапазона от приблизительно 5% до приблизительно 50% (вес/вес) от общего веса пеллета с модифицированным высвобождением, при этом массовое соотношение

этилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы (если присутствует) находится в пределах диапазона приблизительно от 1:1 до 4:1; и

- d) необязательно, дополнительные вспомогательные вещества, например смазывающее вещество, такое как стеарат магния, и/или пластификатор, такой как, например, триэтилцитрат (ТЕС) или ацетилтриэтилцитрат (АТЕС), от приблизительно 0,1% до приблизительно 5% (вес/вес) от общего веса пеллета с модифицированным высвобождением.

В одном аспекте этого варианта осуществления можно нанести подслоя между слоем лекарственного средства и слоем для модифицированного высвобождения, если требуется разделение. В одном аспекте этого варианта осуществления покрытие может состоять из НРМС или стеарата магния.

В дополнительном варианте осуществления пеллеты с модифицированным высвобождением содержат:

- a) инертное ядро в количестве в пределах диапазона от приблизительно 40% до приблизительно 60% (вес/вес) (в целях удобства 50-60%, таком как, например, 51,3% или 58,98%) по весу пеллета с модифицированным высвобождением;
- b) слой лекарственного средства, который инкапсулирует инертное ядро, содержащий смесь средства и необязательно связующего вещества (такого как, например, гидроксипропилметилцеллюлоза) в количестве в пределах диапазона от приблизительно 5% до приблизительно 25% (вес/вес) (в целях удобства 10-20%) от общего веса микросферы с модифицированным высвобождением, при этом массовое соотношение средства и связующего вещества (если присутствует) находится в пределах диапазона приблизительно от 4:1 до 19:1 (в целях удобства от 8:1 до 11:1);
- c) слой с модифицированным высвобождением, который инкапсулирует ядро микросферы с нанесенными слоями лекарственным средством, содержащий полимер с модифицированным высвобождением, при этом указанный полимер с модифицированным высвобождением предусматривает этилцеллюлозу или смесь этилцеллюлозы и/или гидроксипропилцеллюлозы в количестве в пределах диапазона от приблизительно 5% до приблизительно 50% (вес/вес) (в целях удобства 20-40%, таком как, например, 21,91% или 35,79%) от общего веса микросферы с модифицированным высвобождением, при этом массовое соотношение этилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы (если присутствует)

находится в пределах диапазона приблизительно от 1:1 до 4:1 (в целях удобства от 1,3:1 до 3:1); и

- d) необязательно, смазывающее вещество, такое как стеарат магния, в количестве, составляющем приблизительно 0,2%, от общего веса микросферы с модифицированным высвобождением.

В одном аспекте этого варианта осуществления средство находится в своей свободной форме, т. е. оно присутствует в виде 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты.

В одном варианте осуществления, как правило, средство (в целях удобства в своей свободной форме, т. е. в виде 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты) будет присутствовать в композиции пеллета по настоящему изобретению в количестве в пределах диапазона от 5 до 50%, предпочтительно приблизительно от 10 до 25% и в частности приблизительно от 10 до 20% по весу композиции. В конкретной группе композиций средство будет присутствовать в количестве, составляющем приблизительно 10-18% по весу композиции для пеллета, таком как, например, 11,5% или 17,2%, по весу композиции для пеллета.

В целях удобства пеллеты с модифицированным высвобождением имеют размер, составляющий от приблизительно 150 мкм до приблизительно 400 мкм, в целях большего удобства приблизительно 350 мкм. Как описано выше, композиция для пеллетов будет содержать множество пеллетов, которые можно упаковывать, например, в капсулу, такую как желатиновая капсула или капсула, образованная из полимера, такого как НРМСАС, НРМС или крахмал; предоставлять в дозах в виде суспензии или взвеси в жидкости; предоставлять в дозах в виде порошка для приготовления раствора; или их можно формировать в таблетку (например, каплет) или пилюлю с помощью прессования или других способов, известных в уровне техники. В целях удобства композицию для пеллетов, содержащую множество пеллетов, упаковывают в капсулу, такую как желатиновая капсула или капсула, образованная из полимера, такого как НРМСАС, НРМС или крахмал.

В одном варианте осуществления пеллеты с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению можно объединять с пеллетами с немедленным высвобождением и упаковать вместе с образованием единой фармацевтической композиции, например, в капсулу. Такую композицию можно сконструировать с обеспечением конкретного профиля высвобождения, включающего компоненты как с

модифицированным, так и с немедленным высвобождением. Пеллеты с немедленным высвобождением в таком варианте осуществления могут содержать инертное ядро, покрытое средством, и, необязательно, дополнительные полимеры, необходимые для формирования такого пеллета. В целях удобства в одном аспекте этого варианта

5 осуществления количество пеллетов с немедленным высвобождением составляет от 5 до 25% от общего веса пеллетов в композиции. В целях большего удобства количество пеллетов с немедленным высвобождением составляет от 7 до 15% от общего веса пеллетов в композиции.

В одном варианте осуществления материалы в форме множества частиц

10 предусматривают задержку перед наступлением пролонгированного высвобождения средства. Один вариант осуществления может быть проиллюстрирован материалом в форме множества частиц, содержащим затравочное ядро с нанесенным слоями средством и покрытых первым покрытием из полимерного материала такого типа, который пригоден для модифицированного высвобождения средства, и вторым покрытием такого типа,

15 который пригоден для отсрочки высвобождения лекарственных средств, когда лекарственную форму проглатывают. Первое покрытие наносят поверх затравочного ядра с нанесенным слоями средством, и оно окружает его. Второе покрытие наносят поверх первого покрытия, и оно окружает его. Материал в форме множества частиц можно получать с помощью методик, хорошо известных в уровне техники. Первое покрытие

20 может представлять собой покрытие с контролируемым высвобождением, которое известно в уровне техники, в частности полимерные покрытия, для изготовления мембраны, которая обсуждалась ранее. Подходящие полимерные материалы покрытия, оборудование и способы нанесения покрытия также включают те, которые обсуждались ранее.

25 Подходящие материалы, пригодные для получения второго покрытия на материале в форме множества частиц, включают полимеры, известные в уровне техники как энтеросолюбильные покрытия для отсроченного высвобождения фармацевтических препаратов. Они чаще всего представляют собой pH-чувствительные материалы, такие как фталат ацетата целлюлозы, тримеллитат ацетата целлюлозы, фталат

30 гидроксипропилметилцеллюлозы, поли(винилацетата фталат) и акриловые сополимеры, такие как Eudragit L-100 (Evonik), Eudragit L 30 D-55, Eudragit S 100, Eudragit FS 300 и родственные материалы. Толщину и тип покрытия с отсроченным высвобождением подгоняют таким образом, чтобы обеспечить требуемое свойство задержки. В целом,

более толстые покрытия более устойчивы к разрушению и, следовательно, дают большую задержку, как и покрытия, которые предназначены для растворения при значении pH выше 7. Предпочтительные покрытия обычно составляют от приблизительно 10 микрон толщиной до приблизительно 3 мм толщиной и более предпочтительно от 10 мкм до 500 мкм. При проглатывании материалы в форме множества частиц с двойным покрытием проходят через желудок, где второе покрытие предотвращает высвобождение средства в кислых условиях, преобладающих там. Когда материалы в форме множества частиц выходят из желудка и входят в тонкую кишку, где pH выше, тогда второе покрытие разрушается или растворяется в соответствии с физико-химическими свойствами выбранного материала. После разрушения или растворения второго покрытия первое покрытие предотвращает немедленное или быстрое высвобождение средства и модулирует высвобождение так, чтобы предотвратить создание высоких концентраций.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением представляет собой композицию для капсулы, предусматривающую множество пеллетов, где композиция содержит: приблизительно 5 мг 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты, приблизительно 22 мг микрокристаллических сфер затравочных ядер, приблизительно 0,6 мг НРМС с 6 сП, приблизительно 5-8 мг НРС LF (в целях удобства приблизительно 5,6 мг или 6,2 мг), приблизительно 8-10 мг (в целях удобства приблизительно 9,3 мг или 9,9 мг) этилцеллюлозы и необязательно приблизительно 0,06 мг стеарата магния.

В дополнительном варианте осуществления фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением представляет собой композицию для капсулы, предусматривающую множество пеллетов, где композиция содержит: 10 мг 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты, приблизительно 43-45 мг (в целях удобства 44,5 мг) микрокристаллических сфер затравочных ядер, 0,5-1,5 мг (в целях удобства 1,1 мг) НРМС с 6 сП, 8-12 мг НРС LF (в целях удобства 9 мг или 10,1 мг), приблизительно 15-25 мг (в целях удобства 20,9 мг или 22 мг) этилцеллюлозы и необязательно 0,1-0,2 мг (в целях удобства 0,125 мг) стеарата магния.

В дополнительном варианте осуществления фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением представляет собой композицию для капсулы, предусматривающую множество пеллетов, где композиция содержит: 4,5 мг 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты, 14-17 мг (в целях удобства 15,4 мг) микрокристаллических сфер затравочных ядер, 0,5-1,5 мг (в целях

удобства 0,44 мг) НРМС с 6 сП, 1-2 мг НРС LF (в целях удобства 1,82 мг),
приблизительно 1-4,5 мг (в целях удобства 3,9 мг) этилцеллюлозы и 0,01-0,2 мг (в целях
удобства 0,05 мг) стеарата магния.

В дополнительном варианте осуществления фармацевтическая композиция с
5 модифицированным высвобождением представляет собой композицию для капсулы,
предусматривающую множество пеллетов, где композиция содержит: 6 мг 2-((3-(4-
цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты, 18-22 мг (в целях
удобства 20,8 мг) микрокристаллических сфер затравочных ядер, 0,5-1,5 мг (в целях
удобства 0,6 мг) НРМС с 6 сП, 1-3 мг НРС LF (в целях удобства 2,45 мг), приблизительно
10 1-6 мг (в целях удобства 5,25 мг) этилцеллюлозы и 0,01-0,2 мг (в целях удобства 0,07 мг)
стеарата магния.

В дополнительном варианте осуществления фармацевтическая композиция с
модифицированным высвобождением представляет собой композицию для капсулы,
предусматривающую множество пеллетов, где композиция содержит: 12 мг 2-((3-(4-
15 цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)- 2-метилпропановой кислоты, 40-44 мг (в целях
удобства 41,9 мг) микрокристаллических сфер затравочных ядер, 0,5-1,5 мг (в целях
удобства 1,2 мг) НРМС с 6 сП, 1-6 мг НРС LF (в целях удобства 4,94 мг), приблизительно
1-12 мг (в целях удобства 10,6 мг) этилцеллюлозы и 0,01-0,2 мг (в целях удобства 0,15 мг)
стеарата магния.

20 Как используется в данном документе, и если не указано иное, следует понимать,
что при использовании термина “микросфера” или “микросферы” в отношении состава с
материалом в форме множества частиц термины используются синонимично с терминами
“пеллет” или “пеллеты” соответственно.

Пути медицинского применения

25 Средство является действенным ингибитором URAT1, и, соответственно,
композиции в соответствии с настоящим изобретением пригодны для лечения состояний,
таких как описанные в международной патентной заявке WO 2011/159839, в которой
раскрыто средство, а также в документе WO 2013/067425, в котором раскрыты
конкретные способы применения средства. Например, композиция по настоящему
30 изобретению пригодна для лечения нарушений метаболизма мочевой кислоты, в том
числе без ограничения полицитемии, миелоидной метаплазии, подагры,
рецидивирующего приступа подагры, подагрического артрита, гиперурикемии,
гипертонии, заболевания сердечно-сосудистой системы, ишемической болезни сердца,

синдрома Леша-Найхана, синдрома Келли-Сигмиллера, заболевания почек, почечных камней, почечной недостаточности, воспаления суставов, артрита, мочекаменной болезни, отравления свинцом, гиперпаратиреоза, псориаза или саркоидоза. В конкретном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению пригодна для лечения 5 нарушений метаболизма мочевой кислоты, в том числе полицитемии, миелоидной метаплазии, подагры, рецидивирующего приступа подагры, подагрического артрита, гиперурикемии, гипертонии, заболевания сердечно-сосудистой системы, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, синдрома Леша-Найхана, синдрома Келли-Сигмиллера, острого или хронического заболевания почек, почечных камней, почечной 10 недостаточности, воспаления суставов, артрита, мочекаменной болезни, отравления свинцом, гиперпаратиреоза, псориаза или саркоидоза.

В дополнительном конкретном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению пригодна для лечения сердечной недостаточности у пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови. В еще одном 15 дополнительном конкретном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению пригодна для снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии и госпитализации для пациентов с сердечной недостаточностью (NYHA, класс II-III) с уровнями мочевой кислоты в сыворотке крови (sUA), превышающими 6 мг/дл.

В дополнительном варианте осуществления композиция по настоящему 20 изобретению пригодна для лечения хронического заболевания почек (CKD) у пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови. В конкретном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению пригодна для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (MACE), и задержки прогрессирования почечной недостаточности (соответственно определенной как снижение на 50% eGFR или ESRD 25 [диализ, трансплантация почки или SCr > 6 мг/дл]), и предотвращения смерти по причине сердечно-сосудистой или почечной патологии у пациентов с CKD (eGFR 25-75 мл/мин/1,73 м²) с уровнями sUA, превышающими 6 мг/дл.

Дополнительный аспект настоящего изобретения предусматривает фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению, которая определена 30 выше, для применения в качестве лекарственного средства.

Средство, присутствующее в композициях по настоящему изобретению, обладает понижающими мочевую кислоту в сыворотке крови свойствами, которые, как полагают, возникают из-за его ингибирующей URAT1 активности. Соответственно, композиция по

настоящему изобретению, как ожидается, будет пригодна при лечении заболеваний или медицинских состояний, опосредованных исключительно или частично URAT1, т. е. композицию по настоящему изобретению можно использовать для получения ингибирующего URAT1 эффекта у теплокровного животного, нуждающегося в таком

5 лечении. Таким образом, композиция по настоящему изобретению предусматривает способ лечения нарушений, связанных с мочевой кислотой, характеризующийся ингибированием URAT1, т. е. композицию по настоящему изобретению можно использовать для получения эффекта понижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, опосредованного исключительно или частично ингибированием URAT1.

10 Соответственно, композиции по настоящему изобретению, как ожидается, будут пригодны при лечении нарушений метаболизма мочевой кислоты путем обеспечения эффекта понижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, в частности при лечении чувствительных к URAT1 нарушений, таких как нарушения, описанные выше. В конкретном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению

15 предусматривает способ снижения уровней мочевой кислоты в сыворотке крови у человека. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению предусматривает способ лечения подагры. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению предусматривает способ лечения гиперурикемии. В еще одном

20 дополнительном конкретном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению предусматривает способ лечения гиперурикемии, связанной с подагрой. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению предусматривает способ лечения гиперурикемии, связанной с подагрой, в комбинации с ингибитором ксантинооксидазы (в целях удобства

25 аллопуринолом или фебуксостатом, в целях большего удобства фебуксостатом). В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению предусматривает способ лечения гиперурикемии, связанной с подагрой, в комбинации с ингибитором ксантинооксидазы (в целях удобства аллопуринолом или фебуксостатом, в целях большего удобства фебуксостатом) у пациентов, которые требуют

30 дополнительной терапии. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению предусматривает способ длительного лечения гиперурикемии в комбинации с аллопуринолом или фебуксостатом, когда требуется дополнительная терапия. В еще одном дополнительном конкретном

варианте осуществления композиция по настоящему изобретению предусматривает способ лечения сердечной недостаточности у пациентов с повышенными уровнями мочевой кислоты в сыворотке крови. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению предусматривает способ

5 снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии и госпитализации для пациентов с сердечной недостаточностью (NYHA, класс II-III) с уровнями мочевой кислоты в сыворотке крови (sUA), превышающими 6 мг/дл. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению предусматривает способ лечения хронического заболевания почек (CKD) у пациентов с

10 повышенными уровнями мочевой кислоты в сыворотке крови. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению предусматривает способ снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (MACE), и задержки прогрессирования почечной недостаточности (соответственно определенной как снижение на 50% eGFR или ESRD [диализ, трансплантация почки или

15 SCr>6 мг/дл]), и предотвращения смерти по причине сердечно-сосудистой или почечной патологии у пациентов с CKD (eGFR 25-75 мл/мин/1,73 м²) с уровнями sUA, превышающими 6 мг/дл.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению, которая определена

20 выше, для применения при понижении уровней мочевой кислоты в сыворотке крови у теплокровного животного (предпочтительно человека). В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, для применения в лечении полицитемии, миелоидной метаплазии, подагры, рецидивирующего приступа подагры, подагрического артрита,

25 гиперурикемии, гипертонии, заболевания сердечно-сосудистой системы, ишемической болезни сердца, синдрома Леша-Найхана, синдрома Келли-Сигмиллера, заболевания почек, почечных камней, почечной недостаточности, воспаления суставов, артрита, мочекаменной болезни, отравления свинцом, гиперпаратиреоза, псориаза или саркоидоза.

В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в

30 соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, для применения в лечении полицитемии, миелоидной метаплазии, подагры, рецидивирующего приступа подагры, подагрического артрита, гиперурикемии, гипертонии, заболевания сердечно-сосудистой системы, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, синдрома

Леша-Найхана, синдрома Келли-Сигмиллера, острого или хронического заболевания почек, почечных камней, почечной недостаточности, воспаления суставов, артрита, мочекаменной болезни, отравления свинцом, гиперпаратиреоза, псориаза или саркоидоза. В конкретном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, для применения при 5 лечении подагры. В еще одном дополнительном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением для применения в профилактике или лечении нарушений метаболизма мочевой кислоты, которые чувствительны к ингибированию URAT1. В конкретном варианте осуществления 10 предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, для применения при лечении подагры. В конкретном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, для применения при лечении 15 сердечной недостаточности у пациентов с повышенными уровнями мочевой кислоты в сыворотке крови. В конкретном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, для применения при снижении риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии и госпитализации для пациентов с сердечной недостаточностью (NYHA, класс II-III) с уровнями мочевой кислоты в сыворотке крови (sUA), 20 превышающими 6 мг/дл. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, для применения при лечении хронического заболевания почек (CKD) у пациентов с повышенными уровнями мочевой кислоты в сыворотке крови. В еще одном дополнительном конкретном варианте 25 осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, для применения при снижении риска сердечно-сосудистых осложнений (MACE), и задержке прогрессирования почечной недостаточности (соответственно определенной как снижение на 50% eGFR или ESRD [диализ, трансплантация почки или SCr > 6 мг/дл]), и предотвращении смерти по причине 30 сердечно-сосудистой или почечной патологии у пациентов с CKD (eGFR 25-75 мл/мин/1,73 м²) с уровнями sUA, превышающими 6 мг/дл. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, для

применения при лечении гиперурикемии. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, для применения при лечении гиперурикемии, связанной с подагрой. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, для применения при лечении гиперурикемии, связанной с подагрой, в комбинации с ингибитором ксантинооксидазы (в целях удобства аллопуринолом или фебуксостатом, в целях большего удобства фебуксостатом). В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, для применения при лечении гиперурикемии, связанной с подагрой, в комбинации с ингибитором ксантинооксидазы (в целях удобства аллопуринолом или фебуксостатом, в целях большего удобства фебуксостатом) у пациентов, которые требуют дополнительной терапии. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, для длительного лечения гиперурикемии в комбинации с аллопуринолом или фебуксостатом, когда требуется дополнительная терапия.

Дополнительный аспект настоящего изобретения предусматривает применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, при изготовлении лекарственного препарата для применения при получении эффекта понижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у теплокровного животного (предпочтительно человека). В другом варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, при изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении полицитемии, миелоидной метаплазии, подагры, рецидивирующего приступа подагры, подагрического артрита, гиперурикемии, гипертонии, заболевания сердечно-сосудистой системы, ишемической болезни сердца, синдрома Леша-Найхана, синдрома Келли-Сигмиллера, заболевания почек, почечных камней, почечной недостаточности, воспаления суставов, артрита, мочекаменной болезни, отравления свинцом, гиперпаратиреоза, псориаза или саркоидоза. В другом варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, при изготовлении лекарственного препарата для применения в

лечении полицитемии, миелоидной метаплазии, подагры, рецидивирующего приступа подагры, подагрического артрита, гиперурикемии, гипертонии, заболевания сердечно-сосудистой системы, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, синдрома Леша-Найхана, синдрома Келли-Сигмиллера, острого или хронического заболевания

5 почек, почечных камней, почечной недостаточности, воспаления суставов, артрита, мочекаменной болезни, отравления свинцом, гиперпаратиреоза, псориаза или саркоидоза.

В конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, при изготовлении лекарственного препарата для применения при лечении подагры. В еще одном

10 дополнительном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, при изготовлении лекарственного препарата для применения в профилактике или лечении нарушений метаболизма мочевой кислоты, которые чувствительны к ингибированию URAT1. В конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в

15 соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, при изготовлении лекарственного препарата для применения при лечении сердечной недостаточности у пациентов с повышенными уровнями мочевой кислоты в сыворотке крови. В конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, при изготовлении лекарственного

20 препарата для применения при снижении риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии и госпитализации для пациентов с сердечной недостаточностью (NYHA, класс II-III) с уровнями мочевой кислоты в сыворотке крови (sUA), превышающими 6 мг/дл. В конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, при изготовлении

25 лекарственного препарата для применения при лечении хронического заболевания почек (СКД) у пациентов с повышенными уровнями мочевой кислоты в сыворотке крови. В конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, при изготовлении лекарственного препарата для применения при снижении риска сердечно-сосудистых

30 осложнений (MACE), и задержке прогрессирования почечной недостаточности (соответственно определенной как снижение на 50% eGFR или ESRD [диализ, трансплантация почки или $SCr > 6$ мг/дл]), и предотвращении смерти по причине сердечно-сосудистой или почечной патологии у пациентов с СКД (eGFR 25-75 мл/мин/1,73 м²) с

уровнями sUA, превышающими 6 мг/дл. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, при изготовлении лекарственного препарата для применения при лечении гиперурикемии. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, при изготовлении лекарственного препарата для применения при лечении гиперурикемии, связанной с подагрой. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, при изготовлении лекарственного препарата для применения при лечении гиперурикемии, связанной с подагрой, в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы (в целях удобства аллопуринолом или фебуксостатом, в целях большего удобства фебуксостатом). В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, при изготовлении лекарственного препарата для применения при лечении гиперурикемии, связанной с подагрой, в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы (в целях удобства аллопуринолом или фебуксостатом, в целях большего удобства фебуксостатом) у пациентов, которые требуют дополнительной терапии. В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления предусмотрено применение композиции в соответствии с настоящим изобретением, которая определена выше, при изготовлении лекарственного препарата для длительного лечения гиперурикемии в комбинации с аллопуринолом или фебуксостатом, когда требуется дополнительная терапия.

Виды комбинированной терапии

25 Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить отдельно как отдельную терапию, или можно вводить в дополнение к одному или нескольким другим веществам и/или средствам для лечения. Такого совместного лечения можно достичь путем одновременного, последовательного или раздельного введения отдельных компонентов лечения.

30 Например, терапевтическую эффективность можно повысить путем введения вспомогательного средства (т. е. само по себе вспомогательное средство может иметь только минимальную терапевтическую пользу, но в комбинации с другим терапевтическим средством общая терапевтическая польза для индивидуума

повышается). Или, только в качестве примера, преимущество, получаемое индивидуумом, можно увеличить путем введения средства с другим терапевтическим средством (которое также предусматривает схему лечения), которое также имеет терапевтическое преимущество. Только в качестве примера, при лечении подагры увеличение

5 терапевтической пользы может быть обусловлено также предоставлением индивидууму другого терапевтического средства для лечения подагры. Или дополнительная терапия или средства терапии могут включать в себя без ограничения физиотерапию, психотерапию, лучевую терапию, применение компрессов на пораженной области, отдых, измененный рацион и т. п.

10 В тех случаях, когда средство вводят в комбинации с другими терапевтическими средствами, нет необходимости вводить средство тем же путем, что и другие терапевтические средства, и можно из-за различных физических и химических характеристик вводить другим путем. Например, средство можно вводить пероральным путем для получения и поддержания его хороших уровней в крови, тогда как другое

15 терапевтическое средство можно вводить внутривенно. Первоначальное введение можно выполнить в соответствии с установленными протоколами, известными в уровне техники, а затем, исходя из наблюдаемых эффектов, доза, способы введения и время введения могут быть модифицированы квалифицированным клиницистом.

Конкретный выбор другого терапевтического средства будет зависеть от диагноза

20 лечащих врачей и их оценки состояния индивидуума и соответствующего протокола лечения. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство предназначено для лечения или профилактики случаев обострения подагры. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство предназначено для краткосрочного лечения острого приступа подагры. В некоторых вариантах осуществления дополнительное

25 средство предназначено для блокирования возникновения обострения во время начала терапии для понижения уровня мочевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство предназначено для быстрого подавления боли и воспаления, возникающих в результате воспалительного ответа на мононатрия UCD. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство является ингибитором ферментов

30 циклооксигеназа-1 и -2. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (NSAID). Примеры NSAID включают в себя без ограничения арилалкановые кислоты, такие как ацетаминофен, 2-арилпропионовые кислоты, такие как ибупрофен, кеторолак и

напроксен; н-арилантраниловые кислоты, такие как мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, оксикамы, такие как пироксикам, мелоксикам, арилалкановые кислоты, такие как диклофенак, этодолак, индометацин, сулиндак, и ингибиторы COX-2, такие как целекоксиб. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство

5 представляет собой колхицин. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой агонист глюкокортикоидного рецептора (GR). В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой кортикостероид, такой как преднизон, преднизолон, триамцинолон и т. п. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой ингибитор IL-1 β , антагонист

10 IL-1R, mab к IL-1 β , IL-1R-ловушку или антитело к IL-1 β . В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой ингибитор IL-1. Примеры ингибиторов IL-1 включают без ограничения анакинру, канакинумаб, рилонацепт и т. п. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой

15 диацерин (4,5-бис(ацетилокси)-9,10-диоксо-2-антраценкарбоновую кислоту). В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой ингибитор фосфодиэстеразы-4, такой как апремиласт. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой антитело к C5a. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой ингибитор CXCR2, такой как ладариксин (DF-2162). В некоторых вариантах осуществления дополнительное

20 средство блокирует фермент, ответственный за окисление гипоксантина и ксантина. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой ингибитор ксантиноксидазы. Примеры ингибиторов ксантиноксидазы включают в себя без ограничения аллопуринол (Zyloprim), фебуксостат (Uloric, Adenuric), топироксостат (FYX-051, Topiloric, Uriadec), нираксостат (Y-700) и LC-350189. В некоторых вариантах

25 осуществления дополнительное средство представляет собой ингибитор пури-нуклеозидфосфорилазы (PNP), такой как улодезин (BCX4208). В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой блокатор всасывания пуринов, например концентрирующего нуклеозидного транспортера 2 типа (CNT2). Примеры ингибиторов CNT2 включают в себя без ограничения KGO-2142 и KGO-2173. В

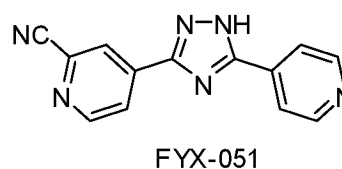
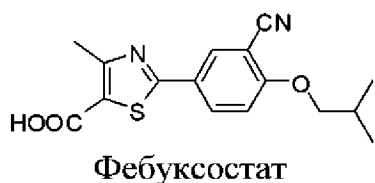
30 некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой уриказу, такую как расбуриказу или пеглотиказу. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой урикозурическое средство, подщелачиватель мочи или фенофибрат.

В некоторых конкретных вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой ингибитор URAT 1, ингибитор ксантиноксидазы, ингибитор ксантиндегидрогеназы, ингибитор ксантиноксидоредуктазы, ингибитор пурин-нуклеозидфосфорилазы (PNP), ингибитор транспортера мочевой кислоты, ингибитор 5 глюкозного транспортера (GLUT), ингибитор GLUT-9, ингибитор представителя 9 семейства 2 переносчиков растворенных веществ (облегченных глюкозных транспортеров) (SLC2A9), ингибитор транспортера органических анионов (OAT), ингибитор OAT-4 или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство выбрано из 2-((5-10 бром-4-(4-циклопропил-1-нафталенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)уксусной кислоты, аллопуринола, фебуксостата (2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты), FУХ-051 (4-(5-пиридин-4-ил-1Н-[1,2,4]триазол-3-ил)пиридин-2-карбонитрила), NІRAXOSTAT (У-700), LC-350189, пробенецида, сульфинпиразона, бензбромарона, ацетаминофена, стероидов, нестероидных противовоспалительных 15 лекарственных средств (NSAID), адренокортикотропного гормона (АСТН), колхицина, глюкокортикоида, адрогена, ингибитора сох-2, агониста PPAR, напроксена, севеламера, сибутмаина, троглитазона, проглитазона, другого средства, понижающего уровень мочевой кислоты, лозартана, фиброевой кислоты, бензиодарона, салицилата, анлодипина, витамина С или их комбинаций. В целях удобства дополнительным средством является 20 фебуксостат.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения композиции по настоящему изобретению могут включать по меньшей мере одно дополнительное совместное средство в одной лекарственной форме с получением комбинированного препарата. В этом варианте осуществления лекарственная форма может предусматривать 25 множества частиц или единичные стандартные лекарственные формы (например, таблетки) по настоящему изобретению, содержащие средство вместе с дополнительным совместным средством, составленным в виде порошка, множества частиц или единичной дозированной формы (например, таблетки). В целях удобства дополнительным совместным средством в этом варианте осуществления является фебуксостат. В целях 30 удобства в одном аспекте этого варианта осуществления комбинированный препарат предусматривает капсулу, содержащую первое множество пеллетов, содержащих средство, составленное в соответствии с настоящим изобретением, и второе множество пеллетов или гранул (в целях удобства гранул), содержащих дополнительное совместное

средство в форме с немедленным высвобождением или модифицированным высвобождением. В целях удобства дополнительное совместное средство в этом конкретном варианте осуществления представляет собой ингибитор ксантинооксидазы, такой как аллопуринол и фебуксостат, в целях удобства фебуксостат. В конкретном варианте осуществления комбинированный препарат предусматривает капсулу, содержащую первое множество пеллетов, содержащих средство, составленное в соответствии с настоящим изобретением, и второе множество пеллетов или гранул (в целях удобства гранул), содержащих фебуксостат в форме с немедленным высвобождением. В целях удобства в одном аспекте этого варианта осуществления капсула содержит достаточное количество фебуксостата, содержащегося в пеллетах или гранулах в форме с немедленным высвобождением с обеспечением дозы, составляющей 40 мг или 80 мг, в целях удобства 80 мг.



В некоторых дополнительных вариантах осуществления дополнительное средство предназначено для лечения или профилактики сердечно-сосудистого или метаболического заболевания. В конкретном варианте осуществления дополнительное средство представляет собой антидиабетическое средство, например ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 (SLGT2). В конкретном варианте осуществления дополнительное средство выбрано из дапаглифлозина, эмпаглифлозина, канаглифлозина и ипраглифлозина. В конкретном варианте осуществления дополнительное средство представляет собой дапаглифлозин. В конкретном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором ксантинооксидазы и ингибитором SLGT2. В еще одном конкретном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят в комбинации с фебуксостатом и ингибитором SLGT2 (в целях удобства дапаглифлозином). В одном аспекте этого варианта осуществления композиции по настоящему изобретению включают по меньшей мере одно дополнительное совместное средство, такое как фебуксостат, в единичной лекарственной форме с получением комбинированного препарата. В этом конкретном варианте осуществления лекарственная форма может предусматривать множества частицы или единичные стандартные лекарственные формы (например, таблетки) по настоящему изобретению,

содержащие средство вместе с дополнительным совместным средством, составленным в виде порошка, множества частиц или единичной дозированной формы (например, таблетки). В целях удобства комбинация фиксированных доз, содержащая средство и дополнительное совместное средство, такое как фебуксостат, может также включать

5 ингибитор SLGT2, такой как дапаглифлозин. В качестве альтернативы, комбинацию фиксированных доз, содержащую средство и дополнительное совместное средство, такое как фебуксостат, можно вводить отдельно, но в комбинации с ингибитором SLGT2, таким как дапаглифлозин.

Наборы

- 10 В одном варианте осуществления композиции и способы, описанные в данном документе, предусматривают наборы для лечения нарушений, таких как описаны в данном документе. Эти наборы содержат композицию, описанную в данном документе, в контейнере, и необязательно инструкции, объясняющие применение набора в соответствии с различными способами и подходами, описанными в данном документе.
- 15 Такие наборы также могут включать информацию, такую как ссылки на научную литературу, материалы инструкции по медицинскому применению препарата, результаты клинических испытаний и/или их резюме и т. д., которые указывают или определяют виды активности и/или преимущества композиции и/или описывают предоставление доз, введение, побочные эффекты, взаимодействия с лекарственными средствами или другую
- 20 информацию, полезную для медицинского работника. Такая информация может основываться на результатах различных исследований, например исследований с применением экспериментальных животных, в том числе *in vivo* модели, и исследований на основе клинических испытаний с участием людей. Наборы, описанные в данном документе, могут предоставляться, продаваться и/или рекламироваться медицинским
- 25 работникам, в том числе врачам, медсестрам, фармацевтам, должностным лицам в сфере фармакологии и т. п. Также, в некоторых вариантах осуществления, наборы могут продаваться непосредственно потребителю.

Композиции по настоящему изобретению можно использовать для диагностики и в качестве инструментов исследования. Например, композиции, содержащие средство, как

30 отдельно, так и в комбинации с другими соединениями, можно использовать в качестве инструментов в дифференциальных и/или комбинаторных анализах для выяснения паттернов экспрессии генов, экспрессируемых в клетках и тканях.

Помимо того, что они пригодны для лечения человека, композиции по настоящему изобретению могут быть полезны для ветеринарного лечения домашних животных, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, в том числе млекопитающих, грызунов и т. п. В целях удобства такие животные включают лошадей, собак и кошек.

5 Настоящее изобретение проиллюстрировано ниже следующими неограничивающими примерами, где, если не указано иное, “средство” представляет собой 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту или фармацевтически приемлемую соль.

Краткое описание фигур

10 На фигуре 1 показан средний профиль растворения для состава с 5 мг в виде таблетки с немедленным высвобождением, полученного, как описано в примере 1. Эксперименты по растворению проводили в 900 мл SGF (искусственного желудочного сока) без пепсина при 37°C со скоростью лопастной мешалки, составляющей 50 об/мин (n = 6).

15 На фигуре 2 показаны средние профили растворения для составов MR, полученных, как описано в примерах 2-6. Эксперименты по растворению для MR1, MR2 и MR4 проводили в 900 мл 50 мМ фосфатного буферного раствора с pH 6,8 при 37°C со скоростью лопастной мешалки, составляющей 50 об/мин (n = 6, для каждого).

Эксперименты по растворению для MR3 и MR5 проводили с применением способа
20 двухстадийного растворения, при этом кислотная стадия представляла собой 750 мл 0,1 н. HCl, а буферная стадия представляла собой 1000 мл буфера с pH 6,8 (обе стадии были при 37°C со скоростью лопастной мешалки, составляющей 50 об/мин, n = 6).

На фигуре 3a показан средний профиль зависимости концентрации в плазме крови от времени 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты
25 для составов с 5 мг с немедленным высвобождением, введенных натощак и после приема пищи.

На фигуре 3b показан средний профиль зависимости концентрации в плазме крови от времени 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты для составов с немедленным высвобождением, введенных с различными уровнями доз
30 натощак.

На фигуре 4 показан средний профиль зависимости концентрации в плазме крови от времени 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты

для составов в виде таблеток с модифицированным высвобождением, описанных в примере 2 - примере 6, в дозе, составляющей 5 мг, натощак.

На фигуре 5 показан средний профиль зависимости концентрации в плазме крови от времени 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты для составов в виде таблеток с модифицированным высвобождением, описанных в примере 2 - примере 6, в дозе, составляющей 5 мг, после приема пищи.

На фигуре 6 показан средний профиль зависимости концентрации в плазме крови от времени 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты для таблетки состава MR4 с модифицированным высвобождением, описанной в примере 5 и примере 5а, введенной как 4 x таблетки с 2,5 мг или 1 x таблетка с 10 мг натощак и 1 x таблетка с 10 мг, введенная с пищей с низким содержанием жиров и высоким содержанием жиров.

На фигуре 7 показан профиль растворения для состава для пеллета с высвобождением в течение 3 часов, полученного, как описано в примере 12. Эксперименты по растворению проводили в различных средах с различными значениями рН при 37°C со скоростью лопастной мешалки, составляющей 100 об/мин.

На фигуре 8 показан профиль растворения для состава для пеллета с высвобождением в течение 5 часов, полученного, как описано в примере 13. Эксперименты по растворению проводили в различных средах с различными значениями рН при 37°C со скоростью лопастной мешалки, составляющей 100 об/мин.

На фигуре 9 показан профиль растворения для состава для пеллета с высвобождением в течение 8 часов, полученного, как описано в примере 14. Эксперименты по растворению проводили в различных средах с различными значениями рН при 37°C со скоростью лопастной мешалки, составляющей 100 об/мин.

На фигуре 10 показан профиль растворения для состава для пеллета с высвобождением в течение 15 часов, полученного, как описано в примере 15. Эксперименты по растворению проводили в среде с значениями рН 6,8 или 6,5 при 37°C со скоростью лопастной мешалки 100 об/мин.

На фигуре 11 показан профиль растворения для состава для пеллета с моноэтаноламином, полученного, как описано в примере 16. Эксперименты по растворению проводили в различных средах с различными значениями рН при 37°C со скоростью лопастной мешалки, составляющей 100 об/мин.

На фигуре 12 показан профиль растворения для состава для пеллета с моноэтаноламином, полученного в соответствии со способом, описанным в примере 16, за исключением только того, что массовое количество PVP и ЕС было изменено с 24% PVP K30 (76% ЕС) на 23% PVP K30 (77% ЕС). Эксперименты по растворению проводили
5 в различных средах с различными значениями pH и ионной силы при 37°C со скоростью лопастной мешалки, составляющей 100 об/мин.

На фигуре 13 показан средний профиль зависимости концентрации в плазме крови от времени 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты для перорального раствора, таблетки с модифицированным высвобождением MR4
10 (описанной в примере 5) и четырех составов для пеллетов (которые описаны в примерах 12-17) после введения собакам породы лабрадор с кислым pH желудка, натощак.

На фигуре 14 показан средний профиль зависимости концентрации в плазме крови от времени 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты
15 в составах для пеллетов, описанных в примерах 12-15, в пеллете с 5 мг, с высвобождением в течение 5 часов, в пеллете с 10 мг, с высвобождением в течение 8 часов и в пеллете с 10 мг, с высвобождением в течение 15 часов, натощак.

На фигуре 15 показан средний профиль зависимости концентрации в плазме крови от времени 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты
20 в составах для пеллетов, описанных в примерах 12-15, в пеллете с 5 мг, с высвобождением в течение 5 часов, в пеллете с 10 мг, с высвобождением в течение 8 часов и в пеллете с 10 мг, с высвобождением в течение 15 часов, после приема пищи.

На фигуре 16 показан средний профиль зависимости концентрации в плазме крови от времени 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты
25 для состава для пеллета с высвобождением в течение 8 часов, описанного в примере 14, в дозе, составляющей 10 мг, как натощак, так и после приема пищи.

На фигуре 17 показан профиль растворения для состава для пеллета, полученного, как описано в примере 22. Эксперимент по растворению проводили в буфере с pH 6,8 (ионная сила 0,1, 50,0 mM KH_2PO_4 + 23,6 mM NaOH) при 37°C со скоростью лопастной
30 мешалки, составляющей 100 об/мин.

На фигуре 18 показан профиль растворения для состава для пеллета, полученного, как описано в примере 24. Эксперимент по растворению проводили в буфере с pH 6,8

(ионная сила 0,1, 50,0 mM KH_2PO_4 + 23,6 mM NaOH) при 37°C со скоростью лопастной мешалки, составляющей 100 об/мин.

Пример 1. Получение композиций для таблеток с немедленным высвобождением, содержащих средство

5 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту получали в соответствии со способами, раскрытыми в WO 2013/067425 (пример № 1).

Этот примерный состав получали с помощью обычного способа прямого прессования и пленочного покрытия. 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту тонко измельчали с использованием воздушоструйной
10 мельницы (Fluid Energy Mills). Полученный размер частиц D_{10} составлял менее 1 мкм, D_{50} составлял менее 5 мкм, и D_{90} составлял менее 20 мкм. Каждое из микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH-102, FMC International, Филадельфия, Пенсильвания, США), кроскармеллозы натрия (AcDiSol[®], FMC International, Филадельфия, Пенсильвания, США) и коллоидного диоксида кремния (CabOSil M5P, Cabot Corporation, Альфаретта,
15 Джорджия, США) проверяли перед применением.

Тонко измельченную 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту (23,0 г) и часть микрокристаллической целлюлозы смешивали в течение 5 минут. Оставшуюся часть микрокристаллической целлюлозы добавляли и перемешивали в течение дополнительных 5 минут (общее количество
20 микрокристаллической целлюлозы составляло 416,3 г). Исходные материалы, представляющие собой кроскармеллозу натрия (13,8 г) и коллоидный диоксид кремния (4,6 г), добавляли к смеси тонко измельченной 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты/микрокристаллической целлюлозы, перемешивали в течение 5 минут, а затем пропускали через Comil (Screening Mills) и дополнительно
25 перемешивали в течение еще 15 минут. 0,5% (вес/вес) стеарата магния (Nuqual[™] 2257, Mallinckrodt Pharmaceuticals, Сент-Луис, Миссури, США) проверяли перед применением, и добавляли к смеси, и перемешивали в течение 5 минут. Конечную смесь прессовали на роторном таблеточном прессе (Globe Pharma Mini-Press) в виде таблеток весом 100 мг с диаметром, составляющим 6,1 мм, и толщиной, составляющей примерно 3,5 мм. Таблетки
30 покрывали пленкой в перфорированной системе дражирования с использованием эстетического пленочного покрытия на основе гипромеллозы (15% вес/об. дисперсии Opadry Blue 03K105000 в очищенной воде) до целевого прироста веса, составляющего 3% вес/вес. Композиции для таблеток с немедленным высвобождением 2-((3-(4-

цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты с содержанием активного вещества, составляющим 5 мг и 20 мг, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Состав для таблеток с немедленным высвобождением 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты

Ингредиент	Вид	5 мг	20 мг	% вес/вес
		мг/таблетка	мг/таблетка	
Сердцевина таблетки				
2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота (тонко измельченная) ¹	Тонко измельченная	5,0	20,0	4,83%
Микрокристаллическая целлюлоза ²	Avicel PH-102	90,5	36,0	87,44%
Кроскармелллоза натрия	AcDiSol	3,0	12,0	2,90%
Коллоидный диоксид кремния	CabOSil M5P	1,0	4,0	0,97%
Стеарат магния	Huqual 2257	0,5	2,0	0,48%
Покрытие				
Opadry Blue	03K105000	3,5	14,0	3,38%
Очищенная вода ³	USP	--	--	--
Всего		103,5	414,0	100,00%
¹ Отрегулировано на основе содержания воды и общего количества родственных веществ с получением 5 мг или 20 мг 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты на таблетку. ² Отрегулировано после коррекции количества лекарственного вещества для сохранения веса сердцевины таблетки в количестве, составляющем 100 мг или 400 мг. ³ Добавка, используемая в производственном процессе; удалена в ходе производства.				

5 Пример 2. Получение композиции для таблетки с гидрофильной матрицей НРМС с модифицированным высвобождением (MR1)

Этот примерный состав получали с помощью обычного способа прямого прессования и пленочного покрытия. 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-

метилпропановую кислоту тонко измельчали с использованием воздушоструйной мельницы (Fluid Energy Mills). Полученный размер частиц D_{10} составлял менее 1 мкм, D_{50} составлял менее 5 мкм, и D_{90} составлял менее 20 мкм.

За исключением 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-

5 метилпропановой кислоты все исходные материалы перед применением проверяли.

Тонко измельченную 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту (12,50 г) и часть микрокристаллической целлюлозы смешивали в течение 5 минут. Оставшуюся часть микрокристаллической целлюлозы добавляли и перемешивали в течение дополнительных 5 минут (общее количество

10 микрокристаллической целлюлозы составляло 381,75 г). Гипромеллозу (100,0 г, Methocel K100 Premium LV CR, Dow Chemical Company, Мидленд, Мичиган, США) и коллоидный диоксид кремния (2,0 г) добавляли к смеси тонко измельченной 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты/микрокристаллической целлюлозы, перемешивали в течение 5 минут, пропускали через Comil (Screening Mills) и

15 дополнительно перемешивали в течение еще 15 минут. К смеси добавляли стеарат магния 0,75% (вес/вес) и перемешивали в течение 5 минут. Конечную смесь прессовали на роторном таблеточном прессе (Manesty Beta Press) в виде таблеток весом 100 мг с диаметром, составляющим 6,1 мм, и толщиной, составляющей примерно 3,5 мм.

Полученные сердцевинки таблеток покрывали пленкой в перфорированной системе 20 дражирования с использованием эстетического пленочного покрытия на основе гипромеллозы (15% вес/об. дисперсии Opadry Blue 03K105000 в очищенной воде) до целевого прироста веса, составляющего 3% вес/вес. Композиция состава MR1 представлена в таблице 2.

Таблица 2. Композиция для таблетки с гидрофильной матрицей НРМС с

25 **модифицированным высвобождением 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты (MR1)**

Ингредиенты	% вес/вес	мг/таблетка
Сердцевина таблетки		
2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота ¹ (тонко измельченная)	2,43	2,50
Гипромеллоза	19,42	20,00

(Methocel K100 Premium LVCR)		
Микрокристаллическая целлюлоза ² (Avicel PH-102)	74,13	76,35
Коллоидный диоксид кремния (CabOSil M5P)	0,39	0,40
Стеарат магния (Hyqual 2257)	0,73	0,75
Пленочное покрытие		
Opadry Blue (03K105000)	2,91	3,00
Очищенная вода ³ (USP)	--	--
Общий вес таблетки	100,00	103,0
¹ Отрегулировано на основе содержания воды и общего количества родственных веществ с получением 2,5 мг на таблетку ² Количество микрокристаллической целлюлозы, подлежащей регулированию после коррекции количества лекарственного вещества для сохранения целевого веса сердцевинки таблетки в количестве, составляющем 100 мг ³ Очищенная вода удалена в ходе производства.		

Пример 3. Получение композиции для таблетки с гидрофильной матрицей

НРМС/полиэтиленоксид с модифицированным высвобождением (MR2)

Этот примерный состав получали с помощью обычного способа прямого прессования и пленочного покрытия. 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту тонко измельчали с использованием воздушоструйной мельницы (Fluid Energy Mills). Полученный размер частиц D_{10} составлял менее 1 мкм, D_{50} составлял менее 5 мкм, и D_{90} составлял менее 20 мкм.

За исключением 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты все исходные материалы перед применением проверяли.

10 Тонко измельченную 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту (12,50 г) и часть микрокристаллической целлюлозы смешивали в течение 5 минут. Оставшуюся часть микрокристаллической целлюлозы добавляли и перемешивали в течение дополнительных 5 минут (общее количество использованной микрокристаллической целлюлозы составляло 381,75 г). Моногидрат
 15 лактозы (40,0 г, Foremost Farms, Rothschild, Висконсин, США), гипромеллозу (75,0 г, Methocel K100 Premium LV CR, Dow Chemicals), полиэтиленоксид (50,0 г, PolyOx WSR N750, Dow Chemicals) и коллоидный диоксид кремния (1,5 г) добавляли к смеси тонко

измельченной 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты/микрористаллической целлюлозы, перемешивали в течение 5 минут, пропускали через Comil (Screening Mills) и дополнительно перемешивали в течение еще 15 минут. К смеси добавляли стеарат магния 0,5% (вес/вес) и перемешивали. Конечную смесь прессовали на роторном таблеточном прессе (Manesty Beta Press) в виде таблеток весом 100 мг с диаметром, составляющим 6,1 мм, и толщиной, составляющей примерно 3,5 мм. Полученные сердцевинки таблеток покрывали пленкой в перфорированной системе дражирования с использованием эстетического пленочного покрытия на основе гипромеллозы (15% вес/об. дисперсии Opadry Blue 03K105000 в очищенной воде) до целевого прироста веса, составляющего 3% вес/вес. Композиция состава MR2 представлена в таблице 3.

Таблица 3. Композиция для таблетки с гидрофильной матрицей

НРМС/полиэтиленоксид с модифицированным высвобождением 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты (MR2)

Ингредиенты	% вес/вес	мг/таблетка
Сердцевина таблетки		
2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота ¹ (тонко измельченная)	2,43	2,50
Гипромеллоза (Methocel K100LV CR)	14,56	15,00
Полиэтиленоксид (PolyOx WSR N750)	9,71	10,00
Микрористаллическая целлюлоза ² (Avicel PH-102)	61,84	63,70
Моногидрат лактозы (FastFlo 316)	7,77	8,00
Коллоидный диоксид кремния (CabOSil M5P)	0,29	0,30
Стеарат магния (Nuqual 2257)	0,49	0,50

Ингредиенты	% вес/вес	мг/таблетка
Пленочное покрытие		
Opadry Blue (03K105000)	2,91	3,00
Очищенная вода ³ (USP)	--	--
Общий вес таблетки	100,00	103,0
¹ Отрегулировано на основе содержания воды и общего количества родственных веществ с получением 2,5 мг на таблетку ² Количество микрокристаллической целлюлозы, подлежащей регулированию после коррекции количества лекарственного вещества для сохранения целевого веса сердцевины таблетки в количестве, составляющем 100 мг ³ Очищенная вода удалена в ходе производства.		

Пример 4. Получение композиции для таблетки с отсроченным высвобождением (MR3)

Этот примерный состав получали с помощью обычного способа прямого прессования и пленочного покрытия. 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту тонко измельчали с использованием воздушоструйной мельницы (Fluid Energy Mills). Полученный размер частиц D_{10} составлял менее 1 мкм, D_{50} составлял менее 5 мкм, и D_{90} составлял менее 20 мкм.

За исключением 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты все исходные материалы перед применением проверяли.

Тонко измельченную 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту (50,0 г) и часть микрокристаллической целлюлозы смешивали в течение 5 минут. Оставшуюся часть микрокристаллической целлюлозы добавляли и перемешивали в течение дополнительных 5 минут (общее количество использованной микрокристаллической целлюлозы составляло 1860,0 г). Исходные материалы, представляющие собой кроскармеллозу натрия (60,0 г) и коллоидный диоксид кремния (20,0 г), добавляли к смеси тонко измельченной 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты/микрокристаллической целлюлозы, перемешивали в течение 5 минут, пропускали через Comil (Screening Mills) и дополнительно перемешивали в течение еще 15 минут. Стеарат магния 0,5% (вес/вес) проверяли перед применением, и добавляли к смеси, и перемешивали в течение 5 минут. Конечную смесь прессовали на роторном таблеточном прессе (Manesty Beta Press) в виде таблеток весом 100 мг с диаметром, составляющим 6,1 мм, и толщиной, составляющей примерно 3,5 мм.

Вышеуказанные таблетки покрывали энтеросолюбильным полимерным покрытием в виде пленки. Энтеросолюбильное полимерное покрытие состояло из 29,8 г гипромеллозы ацетата сукцината (Aqoat AS-HF, Shin-Etsu Chemical Company, Ltd., Токио, Япония), 10,4 г триэтилцитрата (Vertellus Performance Materials, Inc. Индианаполис, Индиана, США), 9,0 г талька (Brenntag Specialties, Inc., Luzenac, Вал Чизоне, Италия) и 0,9 г лаурилсульфата натрия (Spectrum Chemical Manufacturing Company, Гардена, Калифорния). Покрытие наносили на таблетки с использованием перфорированного дражировочного котла до примерно 10% прироста массы. Затем таблетки покрывали пленкой в перфорированной системе дражирования с использованием эстетического пленочного покрытия на основе гипромеллозы (15% вес/об. дисперсии Opadry Blue 03K105000 в очищенной воде) до целевого прироста веса, составляющего 3% вес/вес. Композиции для составов MR3 с 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой представлены в таблице 4.

Таблица 4. Композиция для таблетки с отсроченным высвобождением 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты (MR3)

Ингредиенты	% вес/вес	мг/таблетка
Сердцевина таблетки		
2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота ¹ (тонко измельченная)	2,21	2,50
Микрокристаллическая целлюлоза ² (Avicel PH-102)	82,08	93,00
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	2,65	3,00
Коллоидный диоксид кремния (CabOSil M5P)	0,88	1,00
Стеарат магния (Nuqual 2257)	0,44	0,50
Энтеросолюбильное покрытие		
Гипромеллозы ацетата сукцинат (Aqoat AS-HF)	5,25	5,95

Ингредиенты	% вес/вес	мг/таблетка
Триэтилцитрат (USP/EP)	1,84	2,08
Тальк (Pharma M)	1,58	1,79
Лаурилсульфат натрия (USP/EP)	0,16	0,18
Очищенная вода ³ (USP)	--	--
Эстетическое покрытие		
Opadry Blue (03K105000)	2,91	3,30
Очищенная вода ³ (USP)	--	--
Общий вес таблетки	100,00	113,3
¹ Отрегулировано на основе содержания воды и общего количества родственных веществ с получением 2,5 мг на таблетку ² Количество микрокристаллической целлюлозы, подлежащей регулированию после коррекции количества лекарственного вещества для сохранения целевого веса сердцевины таблетки в количестве, составляющем 100 мг ³ Очищенная вода удалена в ходе производства.		

Пример 5. Получение композиции для таблетки с гидрофильной матрицей НРМС с модифицированным высвобождением (MR4)

Этот примерный состав получали с помощью обычного способа прямого прессования и пленочного покрытия. 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту тонко измельчали с использованием воздушоструйной мельницы (Fluid Energy Mills). Полученный размер частиц D_{10} составлял менее 1 мкм, D_{50} составлял менее 5 мкм, и D_{90} составлял менее 20 мкм.

За исключением 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты все исходные материалы перед применением проверяли.

Тонко измельченную 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту (625,0 г) и часть микрокристаллической целлюлозы смешивали в течение 8 минут. Добавляли вторую часть микрокристаллической целлюлозы и перемешивали в течение 8 минут. Гипромеллозу (7500,0 г, Methocel K100M Premium DC), коллоидный диоксид кремния (125 г) и третью часть микрокристаллической целлюлозы (общее количество используемой микрокристаллической целлюлозы составляло 16687,5 г) добавляли к смеси тонко измельченной 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой

кислоты/микрористаллической целлюлозы, перемешивали в течение 5 минут, а затем пропускали через Comil (Screening Mills) для дополнительного перемешивания в течение еще 24,4 минуты. Стеарат магния 0,25% (вес/вес) проверяли перед применением, и добавляли к смеси, и перемешивали в течение 8 минут. Конечную смесь прессовали на роторном таблеточном прессе (Manesty Beta Press) в виде таблеток весом 100 мг с диаметром, составляющим 6,1 мм, и толщиной, составляющей примерно 3,5 мм. Полученные сердцевинки таблеток покрывали пленкой в перфорированной системе дражирования с использованием эстетического пленочного покрытия на основе гипромеллозы (15% вес/об. дисперсии Opadry Blue 03K105000 в очищенной воде) до целевого прироста веса, составляющего 3% вес/вес. Композиция состава MR4 представлена в таблице 5.

Таблица 5. Композиция для таблетки с гидрофильной матрицей НРМС К100М с модифицированным высвобождением 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты (MR4)

Ингредиенты	% вес/вес	мг/таблетка
Сердцевина таблетки		
2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота ¹ (тонко измельченная)	2,43	2,50
Гипромеллоза (Methocel K100M Premium DC)	29,13	30,00
Микрористаллическая целлюлоза ² (Avicel PH-102)	64,81	66,75
Коллоидный диоксид кремния (CabOSil M5P)	0,49	0,50
Стеарат магния (Nuqual 2257)	0,24	0,25
Пленочное покрытие		
Opadry Blue (03K105000)	2,91	3,00
Очищенная вода ³ (USP)	--	--
Общий вес таблетки	100,00	103,0

Ингредиенты	% вес/вес	мг/таблетка
¹ Отрегулировано на основе содержания воды и общего количества родственных веществ с получением 2,5 мг на таблетку ² Количество микрокристаллической целлюлозы, подлежащей регулированию после коррекции количества лекарственного вещества для сохранения целевого веса сердцевины таблетки в количестве, составляющем 100 мг ³ Очищенная вода удалена в ходе производства.		

Пример 5а. Получение композиции для таблетки с гидрофильной матрицей НРМС с модифицированным высвобождением, с дозой, составляющей 10 мг (MR4)

Этот примерный состав получали с помощью обычного способа прямого прессования и пленочного покрытия. 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту тонко измельчали с использованием воздушоструйной мельницы (Fluid Energy Mills). Полученный размер частиц D_{10} составлял менее 1 мкм, D_{50} составлял менее 5 мкм, и D_{90} составлял менее 20 мкм.

За исключением 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты все исходные материалы перед применением проверяли.

10 Тонко измельченную 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту (25,0 г) и микрокристаллическую целлюлозу (958,1 г) смешивали в течение 5 минут. Моногидрат лактозы (506,0 г), гипромеллозу (396,0 г, Venecel K100M PHARM, Ашленд) и коллоидный диоксид кремния (5,0 г) добавляли к смеси тонко измельченной 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты/микрокристаллической целлюлозы, перемешивали в течение 15 5 минут, затем пропускали через Comil (Screening Mills) и дополнительно перемешивали в течение еще 15 минут. Стеарат магния 0,25% (вес/вес) проверяли перед применением, и добавляли к смеси, и перемешивали в течение 5 минут. Конечную смесь прессовали на роторном таблеточном прессе (Manesty Beta Press) в виде 5 x 9,5 мм таблеток весом 20 180 мг и толщиной, составляющей примерно 4,1 мм. Полученные сердцевинки таблеток покрывали пленкой в перфорированной системе дражирования с использованием эстетического пленочного покрытия на основе гипромеллозы (15% вес/об. дисперсии Opadry White 03K18416 в очищенной воде) до целевого прироста веса, составляющего 3% вес/вес. Композиция состава для таблетки MR4 с 10 мг представлена в таблице 6.

Таблица 6. Композиция для таблетки с 10 мг с гидрофильной матрицей НРМС К100М с модифицированным высвобождением 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты (MR4)

Ингредиенты	% вес/вес	мг/таблетка
2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота ² (тонко измельченная)	5,39	10,00
Гипромеллоза (Methocel K100M Premium DC)	19,42	36,00
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-102)	46,98	87,10
Моногидрат лактозы (Foremost FastFlo 316)	24,81	46,00
Коллоидный диоксид кремния (CabOSil M5P)	0,24	0,45
Стеарат магния (Nuqual 2257)	0,24	0,45
Opadry White (03K18416)	2,91	5,40
Очищенная вода ² (USP)	--	--
Общий вес таблетки	100,0	185,40

¹Отрегулировано на основе содержания воды и общего количества родственных веществ с получением 10 мг на таблетку

²Очищенная вода удалена в ходе производства.

Пример 6. Получение композиции для таблетки с гидрофильной матрицей НРМС с отсроченным высвобождением (MR5)

Этот примерный состав получали с помощью обычного способа прямого прессования и пленочного покрытия. 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту тонко измельчали с использованием воздушоструйной мельницы (Fluid Energy Mills). Полученный размер частиц D_{10} составлял менее 1 мкм, D_{50} составлял менее 5 мкм, и D_{90} составлял менее 20 мкм.

За исключением 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты все исходные материалы перед применением проверяли.

Тонко измельченную 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту (25,0 г) и часть микрокристаллической целлюлозы смешивали в течение 5 минут. Добавляли оставшуюся часть микрокристаллической целлюлозы (использованное общее количество 672,5 г) и перемешивали в течение 5 минут.

- 5 Гипромеллозу (300,0 г, Methocel K100M Premium DC) добавляли к смеси тонко измельченной 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты/микрокристаллической целлюлозы, перемешивали в течение 5 минут, а затем пропускали через Comil (Screening Mills) и дополнительно перемешивали в течение еще 15 минут. Стеарат магния 0,25% (вес/вес) проверяли перед применением, и добавляли к
- 10 смеси, и перемешивали в течение 8 минут. Конечную смесь прессовали на роторном таблеточном прессе (Globe Pharma Mini-Press) в виде таблеток весом 100 мг с диаметром, составляющим 6,1 мм, и толщиной, составляющей примерно 3,5 мм.

Вышеуказанные таблетки покрывали энтеросолюбильным полимерным покрытием в виде пленки. Энтеросолюбильное полимерное покрытие состояло из 43,1 г дисперсии

15 сополимера метакриловой кислоты (Eudragit L30D-55, Evonik Industries AG, Германия), 1,3 г триэтилцитрата и 2,5 г талька. Покрытие наносили на таблетки с использованием перфорированного дражировочного котла до примерно 5% прироста массы. Затем полученные таблетки покрывали пленкой в перфорированной системе дражирования с использованием эстетического пленочного покрытия на основе гипромеллозы (15%

20 вес/об. дисперсии Opadry Blue 03K105000 в очищенной воде) до целевого прироста веса, составляющего 3% вес/вес. Композиция состава MR5 представлена в таблице 7.

Таблица 7. Композиция для таблетки с гидрофильной матрицей НРМС К100М с отсроченным высвобождением 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты (MR5)

Ингредиенты	% вес/вес	мг/таблетка
Сердцевина таблетки		
2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота ¹ (тонко измельченная)	2,31	2,50
Гипромеллоза (Methocel K100M Premium DC)	27,74	30,00

Ингредиенты	% вес/вес	мг/таблетка
Микрокристаллическая целлюлоза ² (Avicel PH-102)	62,18	67,25
Стеарат магния (Nuqual 2257)	0,23	0,25
Энтеросолюбильное покрытие		
Сополимер метакриловой кислоты (Eudragit L30D-55)	3,56	3,85
Триэтилцитрат (USP/EP)	0,37	0,40
Тальк (Pharma M)	0,69	0,75
Очищенная вода ³ (USP)	--	--
Эстетическое покрытие		
Opadry Blue (03K105000)	2,91	3,15
Очищенная вода ³ (USP)	N/A	N/A
Общий вес таблетки	100,00	108,15
¹ Отрегулировано на основе содержания воды и общего количества родственных веществ с получением 2,5 мг на таблетку ² Количество микрокристаллической целлюлозы, подлежащей регулированию после коррекции количества лекарственного вещества для сохранения целевого веса сердцевины таблетки в количестве, составляющем 100 мг ³ Очищенная вода удалена в ходе производства.		

Пример 7. Испытание на растворение составов для таблеток с немедленным высвобождением и модифицированным высвобождением

Способы

Растворение таблеток с немедленным высвобождением проводили в соответствии с общей процедурой для устройства II (лопастной мешалки) Фармакопеи Соединенных Штатов Америки для лекарственных форм с немедленным высвобождением. Аликвоты среды для теста на растворение собирали и фильтровали через определенные промежутки времени и анализировали с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием изократического элюирования и УФ-детектирования при 226 нм. Условия способа HPLC представляли собой: аналитическая колонка: колонка C₁₈ для HPLC с обращенной фазой, YMC ODS-AQ, 4,6 x 150 мм, 120 Å, 3 мкм (часть № AQ12S031546WT); элюент: 60%

10 mM KH_2PO_4 , pH 2,4/40% ацетонитрила; объем впрыска 20 или 50 мкл (в зависимости от дозы), скорость потока 1,0 мл/мин, температура колонки 35°C; комнатная температура образца; время анализа 8 минут. Высвобождение 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты определяли путем сравнения площади пиков

5 хроматограмм образцов с площадями пиков хроматограмм стандарта. 900 мл SGF (искусственного желудочного сока) без пепсина при 37°C и скорости лопастной мешалки, составляющей 50 об/мин. SGF получали добавлением 12,0 г хлорида натрия к 42,0 мл концентрированной хлористоводородной кислоты, доведенной до 6 л деионизированной водой. Раствор характеризовался pH, составляющим приблизительно 1,2.

- 10 Растворение таблеток MR1, MR2 и MR4 проводили в соответствии с общей процедурой для устройства II (лопастной мешалки) Фармакопеи Соединенных Штатов Америки для лекарственных форм с пролонгированным высвобождением. Аликвоты среды для теста на растворение собирали и фильтровали через определенные промежутки времени и анализировали с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием
- 15 изократического элюирования и УФ-детектирования при 226 нм. Условия способа HPLC представляли собой: аналитическая колонка: YMC ODS-AQ, 4,6 x 150 мм, 120 Å, 3 мкм (часть № AQ12S031546WT); элюент: 60% 10 mM KH_2PO_4 , pH 2,4/40% ацетонитрила; объем впрыска 20 или 50 мкл (в зависимости от дозы), скорость потока 1,0 мл/мин, температура колонки 35°C; комнатная температура образца; время анализа 8 минут.
- 20 Высвобождение 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты определяли путем сравнения площади пиков хроматограмм образцов с площадями пиков хроматограмм стандарта, полученных одновременно. В способе применяют спиральные из нержавеющей стали корпуса для капсул, чтобы удерживать таблетки или капсулы. 900 мл 50 mM фосфатного буферного раствора с pH 6,8
- 25 использовали при 37°C и скорости лопастной мешалки, составляющей 50 об/мин. Буфер получали добавлением 122,4 г KH_2PO_4 , растворенного в примерно 16 л деионизированной воды, pH довели до $6,8 \pm 0,1$ с помощью 1 н. гидроксида натрия, затем довели суммарно до 18 л деионизированной водой.

- Растворение таблеток MR3 проводили в соответствии с общей процедурой для
- 30 устройства II (лопастной мешалки) Фармакопеи Соединенных Штатов Америки для лекарственных форм с отсроченным высвобождением, используя способ двухстадийного растворения. Аликвоты среды для теста на растворение собирали и фильтровали через определенные промежутки времени и анализировали с помощью HPLC с обращенной

фазой с использованием изократического элюирования и УФ-детектирования при 226 нм. Условия способа HPLC представляли собой: аналитическая колонка: YMC ODS-AQ, 4,6 x 150 мм, 120 Å, 3 мкм (часть № AQ12S031546WT); элюент: 60% 10 мМ КН₂РО₄, рН 2,4/40% ацетонитрила; объем впрыска 20 или 50 мкл (в зависимости от дозы), скорость потока 1,0 мл/мин, температура колонки 35°C; комнатная температура образца; время анализа 8 минут. Высвобождение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты определяли путем сравнения площади пиков хроматограмм образцов с площадями пиков хроматограмм стандарта, полученных одновременно.

Кислотная стадия представляла собой 750 мл 0,1 н. НСl, а буферная стадия представляла собой 1000 мл буфера с рН 6,8. Обе стадии проходили при 37°C и на них применяли скорость лопастной мешалки, составляющую 50 об/мин. Кислотная стадия проходит с начала и до 2 часов. Через 2 часа рН повышали до 6,8 путем добавления к среде 250 мл 0,20 М буферного раствора Na₃PO₄. Буферную среду получали добавлением 152 г Na₃PO₄•12H₂O, растворенных в 2 л деионизированной воды, рН доводили, при необходимости, с помощью 2 н. NaOH или 2 н. НСl, так что конечный буферный раствор (после добавления к 750 мл среды кислотной стадии) имеет рН 6,8 ± 0,1.

Растворение таблеток MR5 проводили в соответствии с общей процедурой для устройства II (лопастной мешалки) Фармакопеи Соединенных Штатов Америки для лекарственных форм с отсроченным высвобождением, используя способ двухстадийного растворения. Аликвоты растворов для теста на растворение собирали и фильтровали через определенные промежутки времени и анализировали с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием изократического элюирования и УФ-детектирования при 226 нм. Условия способа HPLC представляли собой: аналитическая колонка: YMC ODS-AQ, 4,6 x 150 мм, 120 Å, 3 мкм (часть № AQ12S031546WT); элюент: 60% 10 мМ КН₂РО₄, рН 2,4/40% ацетонитрила; объем впрыска 20 или 50 мкл (в зависимости от дозы), скорость потока 1,0 мл/мин, температура колонки 35°C; комнатная температура образца; время анализа 8 минут. Высвобождение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты определяли путем сравнения площади пиков хроматограмм образцов с площадями пиков хроматограмм стандарта. Кислотная стадия представляла собой 500 или 900 мл 0,1 н. НСl (в зависимости от дозы) и буферная стадия представляла собой 500 или 900 мл (в зависимости от дозы) 50 мМ фосфатного буферного раствора с рН 6,8 (122,4 г КН₂РО₄, растворенного в примерно 16 л деионизированной воды, рН доводили до 6,8 ± 0,1 с помощью 1 н. гидроксида натрия, затем доводили суммарно до

18 л деионизированной водой). Обе стадии проходили при 37°C и на них применяли скорость лопастной мешалки, составляющую 50 об/мин. Кислотная стадия проходила с начала и до 2 часов, после чего ту же единицу дозирования переносили в среду буферной стадии. Этого можно было достичь путем удаления из устройства сосуда, содержащего кислоту, и замены его другим сосудом, содержащим буфер, и переносом единицы дозирования в сосуд, содержащий буфер. Продолжали работать с устройством. В качестве альтернативы, для буферной стадии можно использовать другое устройство для растворения, полученное в соответствии с указанными выше условиями.

Результаты растворения

10 На фигуре 1 показан профиль растворения для состава с 5 мг с немедленным высвобождением, описанного в примере 1 (n=6). На фигуре 2 показан профиль растворения для составов MR, описанных в примерах 2-6 (n=6).

Данные растворения для таблеток с немедленным высвобождением показывают, что растворение происходит быстро и >80% 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты высвобождается в течение 15 минут. Составы для 15 таблеток с матрицей с модифицированным высвобождением MR1 и MR2 показали, что 80% 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты высвобождается через 3 часа и 4 часа соответственно. Состав MR3 продемонстрировал отсутствие высвобождения в течение 2 часов при pH 1,1 с немедленным высвобождением 20 после изменения pH среды до 6,8. Состав MR4 показал, что 80% 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты высвобождается через 12 часов. Состав MR5 продемонстрировал отсутствие высвобождения 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в течение 2 часов при pH 1,1. Профиль 25 растворения 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты из состава MR5 аналогичен профилю, наблюдаемому для MR4 после изменения pH среды для растворения до pH 6,8.

Пример 8. Клиническое испытание фазы I однократной дозы - составы с немедленным высвобождением

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 30 фазы I на здоровых взрослых добровольцах-мужчинах оценивали однократные возрастающие дозы и предварительный эффект еды в отношении 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в группах с 6 дозами с 8 субъектами в группе. После приема пищи субъектам требовалось голодать ночью в течение по

меньшей мере 10 часов до введения дозы, затем они принимали исследуемый лекарственный препарат через 30 минут после завершения стандартного завтрака с умеренным содержанием жиров, который не включал кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы. Субъектов в каждой группе доз рандомизировали для получения 5 однократной дозы либо 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты (6 субъектов), либо плацебо (2 субъекта). 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту поставляли в виде перорального раствора с 1 мг, перорального раствора с 2 мг, таблеток с 5 мг или таблеток с 20 мг (в зависимости от уровня доз).

10 В сегменте А оценивали однократные возрастающие дозы, составляющие 2 мг, 5 мг, 20 мг и 40 мг, и предварительный эффект еды в отношении 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в дозах, составляющих 5 мг и 20 мг, за которыми следовали несколько возрастающих доз, составляющих 1 мг, 5 мг и 10 мг, qd в сегменте В.

Сегмент	Группа	Доза (мг)	Состояние в отношении еды	Форма дозы
А	1	20 мг	Натощак	1 x таблетка с 20 мг
	2	40 мг	Натощак	2 x таблетки с 20 мг
	3	20 мг	После приема пищи	1 x таблетка с 20 мг
	4	5 мг	Натощак	1 x таблетка с 5 мг
	5	2 мг	Натощак	пероральный раствор
	6	5 мг	После приема пищи	1 x таблетка с 5 мг
В	1	5 мг qd	Натощак	1 x таблетка с 5 мг
	2	10 мг qd	Натощак	2 x таблетки с 5 мг
	3	1 мг qd	Натощак	пероральный раствор

15 Пероральный раствор получал клинический фармацевт без упаковки в течение 24 часов до введения. Пероральный раствор 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты (концентрация, составляющая 0,033 мг/мл) получали в виде смеси соответствующего количества порошка 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты, безводного двухосновного фосфата

20 натрия и стерильной воды для орошения; пероральный раствор плацебо получали в виде среды-носителя с использованием безводного двухосновного фосфата натрия и стерильной воды для орошения. Таблетки с немедленным высвобождением получали, как описано в примере 1. Образцы плазмы крови собирали в следующие моменты времени по отношению к введению дозы в день 1: до введения дозы (в течение 30 минут до введения

дозы) и через 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 30, 36, 48, 54, 60 и 72 часа после введения дозы и анализировали на содержание 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. Краткое описание средних значений фармакокинетических параметров в плазме крови после введения композиций с немедленным высвобождением при различных дозах 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты приведены в таблице 8.

Таблица 8. Геометрическое среднее значение (95% CI) фармакокинетических параметров 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в плазме крови после однократной дозы при различных уровнях дозы

10 **после приема пищи или натощак**

Доза (мг)	Еда N	Группа		T _{max} [*] (ч)	C _{max} (мкг/мл)	AUC ₀₋₂₄ (мкг·ч/мл)	AUC _∞ (мкг·ч/мл)	t _{1/2} (ч)
2	Натощак	5	Геометрическое среднее значение	0,500	0,0364	0,0388	0,0450	12,1
			(95% CI)	(0,250 - 0,500)	(0,0224-0,0592)	(0,0298-0,0506)	(0,0347-0,0583)	(7,61-19,2)
5	Натощак	4	Геометрическое среднее значение	0,625	0,0729	0,102	0,121	14,2
			(95% CI)	(0,500 - 0,750)	(0,0537-0,0989)	(0,0891-0,117)	(0,108-0,135)	(10,7-18,8)
	После приема пищи	6	Геометрическое среднее значение	1,25	0,0457	0,0752	0,0928	12,7
(95% CI)	(0,750 - 2,50)		(0,0345-0,0606)	(0,0595-0,0951)	(0,0718-0,120)	(9,73-16,7)		
20	Натощак	1	Геометрическое среднее значение	0,500	0,384	0,463	0,540	10,9
			(95% CI)	(0,250 - 1,50)	(0,268-0,550)	(0,397-0,540)	(0,469-0,623)	(6,15-19,2)
	После приема пищи	3	Геометрическое среднее значение	1,25	0,181	0,350	0,415	13,8
(95% CI)	(1,00-2,50)		(0,0921-0,357)	(0,234-0,523)	(0,282-0,611)	(7,88-24,0)		
40	Натощак	2	Геометрическое среднее значение	0,750	0,760	1,07	1,27	9,51
			(95% CI)	(0,250 - 1,00)	(0,493-1,17)	(0,701-1,64)	(0,873-1,84)	(7,81-11,6)

*T_{max} представлено медианой (диапазоном); [†]Нормализованный параметр веса тела

Средние профили зависимости концентрации в плазме крови от времени для составов с IR после приема пищи и натощак показаны на фигурах 3а и 3б. Всасывание 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты после

однократной пероральной дозы натошак было быстрым. Например, при дозе, составляющей 5 мг, геометрическое среднее значение достигнутой максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) составляет примерно 73 нг/мл, и время, при котором наблюдают пиковую концентрацию в плазме крови (T_{max}), находится в пределах 5 диапазона примерно 0,25-1,5 часа (медиана 0,6 часа). В случаях, когда 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту вводили с едой, наблюдали несколько более медленное всасывание и более низкую степень выявления. Из 10 уровней в плазме крови 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты видно пропорциональное дозе увеличение в пределах 10 диапазона доз от 1 мг до 40 мг. Важные фармакодинамические параметры, связанные с эффектами понижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, показаны в следующих двух таблицах.

Доза/условие	AUC ₀₋₂₄ (нг·ч/мл)	Среднее % изменение уровня sUA относительно уровня до введения дозы ¹ (%)
2 мг/натошак	38,8	8%
5 мг/натошак	102	15%
20 мг/натошак	463	43%
40 мг/натошак	1070	58%

¹% изменение уровня sUA означает максимальное наблюдаемое процентное изменение значений концентрации уратов в сыворотке крови относительно уровня до введения дозы (E_{max})

Доза/условие	C_{max}	AUC ₀₋₂₄ (нг·ч/мл)	C_{max}/AUC_{0-24}	Экскреция уратов с мочой ¹			
				UUE 0 – 6 часов	UUE 6 – 12 часов	UUE 12 – 24 часа	0 – 6 часов 0 – 24 часа
5 мг/натошак	72,9	102	0,72	509	231	347	0,468

15 ¹Экскрецию уратов с мочой (UUE) измеряют как мг уратов за период сбора мочи.

Пример 9. Клинические испытания фазы I/II – составы с модифицированным высвобождением (MR1-5)

Рандомизированное исследование фазы 1 по оценке РК, PD и безопасности и переносимости составов 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты MR на n = 12 здоровых взрослых субъектах-мужчинах,

20

натощак и после приема пищи. В данном исследовании оценивали в общей сложности 5 составов MR в дозе, составляющей 5 мг. Испытываемые составы MR описаны в примерах 2-6. Образцы плазмы крови для анализа на РК собирали в следующие моменты времени: до введения дозы (в течение 30 минут до введения дозы) и через 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 5, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 30, 36, 48, 54, 60 и 72 часа после введения дозы. Краткое описание средних значений фармакокинетических параметров в плазме крови после введения композиций 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты MR приведены в таблице 9.

Таблица 9. Краткое изложение фармакокинетических параметров 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в плазме крови после однократной дозы, составляющей 5 мг, в различных составах MR после приема пищи или натощак (геометрическое среднее значение (95% CI))

Форма	Еда	n	T _{max} ¹ (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC ₀₋₂₄ (нг·ч/мл)	AUC _∞ (нг·ч/мл)	t _{1/2} (ч) ²
MR1	Натощак	12	1,75 (1,00-3,00)	21,3 (16,6-27,3)	96,7 (77,3-121)	131 (96,1-178)	18,0 (11,0-29,3)
	После приема пищи	5	2,00 (1,00-2,50)	27,1 (16,2-45,6)	91,9 (71,6-118)	128 (79,6-206)	19,0 (10,5-34,2)
MR2	Натощак	12	1,50 (0,750-2,50)	32,2 (23,1-44,7)	116 (88,3-152)	145 (103-204)	13,4 (10,1-17,6)
	После приема пищи	6	2,00 (1,00-4,00)	47,2 (31,5-70,7)	123 (88,7-171)	154 (97,3-243)	15,3 (9,78-23,8)
MR3	Натощак	12	2,25 (0,750-6,00)	56,6 (42,4-75,6)	113 (91,8-139)	133 (107-165)	12,7 (10,2-15,8)
	После приема пищи	10	5,00 (2,50-6,00)	45,8 (32,9-63,7)	114 (87,2-149)	134 (104-173)	15,3 (11,7-19,9)
MR4	Натощак	12	2,25 (0,500-4,00)	7,40 (5,98-9,16)	46,2 (40,9-52,3)	68,5 (59,3-79,2)	15,4 (11,1-21,3)
	После приема пищи	5	2,00 (1,00-3,00)	8,65 (4,87-15,4)	44,3 (30,2-65,1)	57,4 (36,0-91,6)	10,2 (6,08-17,2)
MR5	Натощак	11	3,00 (1,00-4,00)	7,66 (5,67-10,4)	39,2 (29,2-52,7)	60,0 (44,6-80,8)	15,0 ² (11,3-20,0)
	После приема пищи	6	4,50 (2,00-5,00)	6,59 (4,62-9,38)	26,0 (21,7-31,1)	61,3 (34,6-109)	28,4 (11,5-70,3)

¹ Значения представлены как медиана (диапазон);

² Периоды полувыведения у более чем половины субъектов рассчитывали исходя из периода <2 рассчитанных периодов полувыведения и полагали ненадежными.

15

Средний профиль зависимости концентрации в плазме крови от времени для каждого состава натощак изображен на фигуре 4, а профиль для каждого состава после приема пищи изображен на фигуре 5.

Как описано выше, в этом исследовании оценивали в общей сложности 5 составов с модифицированным высвобождением (MR1, MR2, MR3, MR4 и MR5). После однократной пероральной дозы, составляющей 5 мг, 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в этих составах натощак 2-((3-(4-

20

цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота легко всасывалась из составов MR1 и MR2 (медиана T_{max} 1,50-1,75 часа) и относительно более медленно из составов MR4 и MR5 (медиана T_{max} 2,25-3,00 часа) (см. таблицу 9 и фигуру 4). Оба состава MR3 и MR5 показали заметное время задержки в отсутствие или в присутствии 5 еды. Значения концентрации 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в плазме крови снижались со средними значениями конечного периода полувыведения, составляющими примерно 10-28 часов (таблица 9).

При использовании состава MR1 в качестве эталона, натошак, составы MR2 и MR3 в целом демонстрировали более высокие (на 51-166% выше) значения C_{max} , тогда как 10 составы MR4 и MR5 показали более низкие (приблизительно на 64-65% ниже) значения C_{max} (таблица 9). Показатели AUC для составов MR2 и MR3 были сопоставимы с MR1, тогда как составы MR4 и MR5 показали только половину (примерно 48-54%) от показателя AUC MR1. Порядок ранжирования по пяти составам представляет собой MR3>MR2>MR1>MR4=MR5 в отношении C_{max} , и MR3=MR2=MR1>MR4=MR5 в 15 отношении AUC. Еда не влияла на порядок ранжирования в отношении относительной биодоступности (таблица 9). Важные фармакодинамические параметры, связанные с эффектами понижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, показаны в следующих двух таблицах.

Состав	Доза/условие	AUC ₀₋₂₄ (нг·ч/мл)	Среднее % изменение уровня sUA относительно уровня до введения дозы ¹ (%)
MR1	5 мг/натошак	96,7	23,7%
MR2	5 мг/натошак	116	24,7%
MR3	5 мг/натошак	113	18,6%
MR4	5 мг/натошак	46,2	14,8%
MR5	5 мг/натошак	39,2	12,4%

¹% изменение уровня sUA означает максимальное наблюдаемое процентное изменение значений

20 концентрации уратов в сыворотке крови относительно уровня до введения дозы (E_{max})

Состав/ условие	C_{max}	AUC ₀₋₂₄ (нг·ч/мл)	C_{max}/AUC	Экскреция уратов с мочой ¹			
				UUE 0 – 6 часов	UUE 6 -12 часов	UUE 12 - 24 часа	0 – 6 часов 0 – 24 часа

MR1/натощак	21,3	96,7	0,22	449	258	219	0,485
MR2/натощак	32,2	116	0,28	423	259	229	0,464
MR3/натощак	56,6	113	0,50	388	272	245	0,429
MR4/натощак	7,4	46,2	0,16	324	276	251	0,381
MR5/натощак	7,7	39,2	0,20	290	275	267	0,349

¹Экскрецию уратов с мочой (UUE) измеряют как мг уратов за период сбора мочи.

Эффективность 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в понижении уровня мочевой кислоты в сыворотке крови линейно связана с AUC. Достигнутая AUC зависела от состава.

5 Пример 10. Клинические испытания фазы I - биодоступность состава MR4 с модифицированным высвобождением при доставке в виде 4 x таблетки с 2,5 мг и одной таблетки с 10 мг

Рандомизированное без контроля плацебо 4-стороннее перекрестное исследование фазы I PK и PD на здоровых взрослых субъектах-мужчинах, предназначенное для оценки относительной биодоступности 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты из таблеток MR с 2,5 мг, вводимых в виде дозы, составляющей 10 мг (4 × таблетки с 2,5 мг), и 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты из одной таблетки MR с 10 мг. Таблетку MR с 10 мг получали, как описано в примере 5а. В этом исследовании также оценивали влияние пищи с низким содержанием жиров и высоким содержанием жиров на PK и PD 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты из таблеток MR с 10 мг.

Шестнадцать субъектов рандомизировали в 1 из 4 последовательностей лечения. Виды лечения, проводимого в дни 1 или 5 в соответствии с графиком рандомизации, были такими, как описаны ниже.

- 20 • Вид лечения А: доза, составляющая 10 мг, 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты, вводимая в виде 4 × таблетки ER с 2,5 мг, натощак.
- Вид лечения В: доза, составляющая 10 мг, 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты, вводимая в виде одной 25 таблетки ER с 10 мг, натощак.

Виды лечения, проводимого в дни 9 или 13 в соответствии с графиком рандомизации, были такими, как описаны ниже.

- Вид лечения С: доза, составляющая 10 мг, 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты, вводимая в виде одной таблетки ER с 10 мг после приема пищи (высококалорийная пища с низким содержанием жиров).
- 5
- Вид лечения D: доза, составляющая 10 мг, 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты, вводимая в виде одной таблетки ER с 10 мг после приема пищи (высококалорийная пища с высоким содержанием жиров).

В ходе видов лечения А и В субъекты голодали ночью в течение по меньшей мере 10 часов до начала сбора PD. Субъекты также голодали ночью в течение по меньшей мере 10 часов до введения исследуемого лекарственного препарата.

В ходе вида лечения С субъекты получали одинаковый стандартизованный высококалорийный завтрак с низким содержанием жиров (от 800 до 1000 калорий и примерно 15-20% содержания жира, потребляемого в течение 30 минут или менее) в течение 30 минут до введения дозы. В ходе вида лечения D субъекты получали одинаковый стандартизованный высококалорийный завтрак с высоким содержанием жиров (от 800 до 1000 калорий и приблизительно 50% содержания жира, потребляемого в течение 30 минут или менее) в течение 30 минут до введения дозы. Субъектов инструктировали потреблять 100% пищи. По завершении исследуемого завтрака в течение 4 часов после введения 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты никакой еды не допускалось.

Краткое описание средних значений фармакокинетических параметров в плазме крови после введения композиций MR4 представлено в таблице 10.

Таблица 10. Краткое изложение фармакокинетических параметров 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в плазме крови у здоровых взрослых субъектов-мужчин после различных видов лечения (геометрическое среднее значение [95% доверительный интервал])

Группа лечения (Лечение)	N	T _{max} ^a (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC ₀₋₂₄ (нг·ч/мл)	AUC _{последняя} (нг·ч/мл)	AUC _∞ (нг·ч/мл)	t _{1/2} (ч)
А (4 × 2,5 мг, натошак)	15	2,00 (1,00-6,00)	14,1 (11,7-16,8)	87,9 (74,1-104)	119 (96,8-146)	131 (105-164)	16,5 (11,6-23,4)
В (1 × 10 мг, натошак)	15	2,00 (1,00-4,00)	14,9 (11,9-18,8)	84,6 (66,6-107)	114 (85,7-153)	130 (95,9-176)	15,5 (10,6-22,5)

Группа лечения (Лечение)	N	T _{max} ^a (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC ₀₋₂₄ (нг·ч/мл)	AUC _{последняя} ^я (нг·ч/мл)	AUC _∞ (нг·ч/мл)	t _{1/2} (ч)
C (1 × 10 мг, после приема пищи с низким содержанием жиров ^b)	15	2,00 (1,00-6,00)	11,8 (9,23-15,1)	69,6 (55,9-86,7)	97,8 (77,3-124)	108 (84,4-139)	15,4 (11,6-20,4)
D (1 × 10 мг, после приема пищи с высоким содержанием жиров ^c)	15	4,00 (1,50-8,00)	27,2 (20,2-36,6)	128 (103-159)	160 (130-199)	173 (137-219)	16,6 (11,5-23,9)

Сокращения: AUC₀₋₂₄, площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от нулевого момента времени до 24 часов после введения дозы; AUC_{последняя}, площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от нулевого момента времени до измеряемой последней временной точки выборки; AUC_∞, площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от нулевого момента времени до бесконечности; C_{max}, максимальная наблюдаемая концентрация; T_{max}, время возникновения максимальной наблюдаемой концентрации; t_{1/2}, различимый конечный период полувыведения;

^a значения T_{max} представлены с помощью медианы (диапазон).

^b от 15% до 20% жира, от 800 до 1000 калорий.

^c 50% жира, от 800 до 1000 калорий.

Средний профиль зависимости концентрации в плазме крови от времени для составов после приема пищи и натощак показаны на фигуре 6.

Относительная биодоступность 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты из таблетки MR с 10 мг составляла 100% по сравнению с 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой из таблеток MR с 2,5 мг, вводимыми в виде общей дозы, составляющей 10 мг, натощак, на основании AUC_∞. Геометрические средние значения соотношения и соответствующий 90% CI для C_{max} и AUC_∞ были в пределах биоэквивалентности (от 80% до 125%). Понижение уровня sUA после введения дозы 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты с таблеткой MR с 10 мг натощак было сравнимо с введением 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты с таблетками MR с 2,5 мг в общей дозе, составляющей 10 мг.

По сравнению с состоянием натощак пища с низким содержанием жиров снижала показатели C_{max} и AUC_∞ 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты на примерно 21% и 17% соответственно. Понижение уровня sUA после введения дозы с пищей с низким содержанием жиров было сопоставимо с понижением уровня sUA натощак.

- Пища с высоким содержанием жиров повышала показатели C_{\max} и AUC_{∞} 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты на 82% и 34% соответственно для таблетки MR с 10 мг по сравнению с состоянием натощак. Пища с высоким содержанием жиров усиливала эффект понижения уровня sUA (примерно 44% максимальное снижение относительно значения до введения дозы) по сравнению с состоянием натощак (примерно 32% максимальное снижение относительно значения до введения дозы). Усиленное понижение уровня sUA в условиях высокого содержания жиров согласуется с более высокими показателями лекарственного средства в плазме крови.
- 10 Понижение уровня sUA, достигнутое при введении составов, показано в приведенной ниже таблице.

Состав	Доза	Условие	AUC_{0-24} (нг·ч/мл)	Среднее % изменение уровня sUA относительно уровня до введения дозы ¹
MR4	4 x таблетки с 2,5 мг	Натощак	87,9	30,7%
MR4	1 x таблетка с 10 мг	Натощак	84,6	31,5%
MR4	1 x таблетка с 10 мг	После приема пищи с низким содержанием жиров	69,6	29,4%
MR4	1 x таблетка с 10 мг	После приема пищи с высоким содержанием жиров	128	43,6%

¹% изменение уровня sUA означает максимальное наблюдаемое процентное изменение значений концентрации уратов в сыворотке крови относительно уровня до введения дозы (E_{\max})

Эффективность 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в понижении уровня мочевой кислоты в сыворотке крови линейно связана с AUC.

Пример 11. Способ получения составов для пеллетов

- 5 Составы для пеллетов получали способом наложения лекарственного средства. Инертное ядро из твердого материала со средним размером, составляющим 100-700 мкм, покрывали 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой в способе наложения лекарственного средства. Раствор или суспензию, содержащую указанное соединение, распыляли на твердый материал и растворитель выпаривали.
- 10 Примеры инертных ядер, которые можно использовать, включают микрокристаллическую целлюлозу, такую как Celphere CP-203 (200-300 мкм), Celphere CP-305 (300-500 мкм) или Celphere 507 (500-700 мкм), диоксид кремния (песок) или сахарозу.

После того, как 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту нанесли на инертное ядро, образуется слой пленки с получением мембраны, контролирующей скорость высвобождения. Слой пленки предусматривает такой полимер, как этилцеллюлоза (ЕС) и/или гидроксипропилцеллюлоза (НРС). Количество НРС и ЕС составляет 1-99%, например 10-60% или 25-45%, от общей массы полимера.

20 Стадия 1: покрытие инертного ядра пеллета

Раствор средства получают в концентрации 1-30% по весу, например 5-15% по весу. Средство смешивают со связующим веществом, таким как НРС, НРМС или другой полимер, и диспергируют в растворителе. Примерами растворителей, которые можно использовать, являются вода или спирт, такой как этанол, или их смесь. Раствор или суспензию выдерживают при температуре от 15°C до 40°C. Раствор или суспензию указанного соединения распыляют на материал ядра в оборудовании с псевдооживленным слоем, таком как Aeromatic MP1, LabCC (Graniten LabCC) или Glatt GPCG, при температуре 50-100°C, например 35-80°C, или 50-75°C, например, в течение 30 - 500 минут. Используемые размеры партии обычно составляют от 10 г до 400 кг. Для размера партии, составляющего 1 кг, используют скорость распыления 5-40 г/мин.

Также возможно применение способа кристаллизации без необходимости в связывающем веществе. В этом случае кристаллическое соединение можно растворять в растворителе и затем перекристаллизовать на ядрах/затравках в псевдооживленном слое.

Это можно инициировать или осуществлять с посевом кристаллов указанного соединения или без него и можно выполнять в одну стадию или разделять на несколько подпартий.

Стадия 2, нанесение полимерного покрытия на пеллеты со стадии 1

Гранулы пеллетов, сформированные на стадии 1, покрывали таким полимером, как 5 этилцеллюлоза (ЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС) или их смесь. В одном варианте осуществления смесь содержит НРС в количестве от 0 до 100%, например от 10 до 60% или от 20 до 50%, от общего количества покрывающего полимера. Полимер и/или их смесь растворяют в растворителе, таком как вода, кетон или спирт, такой как этанол, и/или их смесях. Раствор распыляют на гранулы в оборудовании с псевдооживленным 10 слоем, таким как Aeromatic MP1, LabCC или Glatt GPCG, при температуре 60-120°C, например 75-100°C. Раствор распыляют на гранулы в течение достаточного периода времени, например от 10 мин до 400 мин. Требуемое время зависит от размера партии и необходимой толщины полимерной пленки для достижения желаемого профиля высвобождения средства. Размер партии может составлять от 10 г до 400 кг.

15 Стадия 3, наполнение капсулы или таблетирование

Пеллетами, содержащими соединение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту, полученными в соответствии со стадией 2, можно 20 наполнять капсулу. Примерами материала капсулы, который можно использовать в соответствии с настоящим изобретением, являются гидроксипропилметилцеллюлоза или желатин. В качестве альтернативы, пеллеты можно сформировать в таблетку.

Пример 12. Получение состава для пеллетов (профиль высвобождения в течение 3 часов)

Состав для пеллетов получали с помощью описанной ниже композиции.

Композиция для капсул с 5 мг с пеллетами с модифицированным высвобождением

Компоненты	Количество (мг на капсулу)	Поставщик
Активное соединение ¹	5,0	
Сферы МСС 0,15-0,3 мм	22,2	Asahi Kasei
НРМС с 6 сП	0,6	Dow
НРС LF	6,2	Ashland
ЕС	9,3	Dow
Этанол, 95%	qs	Kemetyl A
Очищенная вода	qs	

Композиция для капсул с 5 мг с пеллетами с модифицированным высвобождением

Компоненты	Количество (мг на капсулу)	Поставщик
Капсула из НРМС	Не определено	Qualicaps

¹ 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота

Этот примерный состав получали с помощью способа в псевдооживленном слое и инкапсулирования с наслоением лекарственного средства и нанесением полимерного покрытия. 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту тонко измельчали с использованием воздушоструйной мельницы (Fluid Energy Mills). Полученный размер частиц D_{10} составлял менее 1 мкм, D_{50} составлял менее 5 мкм, и D_{90} составлял менее 20 мкм.

Получали раствор полимера из 15,0 г НРМС с 6 сП в 1350,0 г очищенной воды. После получения прозрачного раствора добавляли 135,0 г тонко измельченной 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. Полученную суспензию защищали от света и перемешивали в течение ночи. Суспензию выдерживали при комнатной температуре. Перед распылением суспензию просеивали через сетку с размером ячеек, составляющим 200 мкм. Скорость распыления составляла 8-12 г суспензии/мин в течение первых 5 минут и после этого 10-20 г суспензии/мин в течение дополнительных 105 минут. Температура на входе составляла 72°C. 1250 г суспензии 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты/НРМС распыляли на 500 г сфер микрокристаллической целлюлозы (МСС) в виде порошка (Celphere CP-203 (150-300 мкм)) в оборудовании с псевдооживленным слоем (LabCC3). Температура выходящего воздуха составляла примерно 30°C, поток оживляющего воздуха составлял приблизительно 35 Нм³/ч, и давление воздуха распылителя составляло примерно 2,5 бар. Продукт можно получать на одной или нескольких стадиях в зависимости от размеров партии.

Получают раствор полимеров из 57,6 г этилцеллюлозы с 10 сП (ЕС) и 38,4 г гидроксипропилцеллюлозы (НРС), растворенных в 1504 г 95% этанола. Пеллеты (150 г) с нанесенным слоями лекарственным средством покрывали раствором полимеров в оборудовании с псевдооживленным слоем при температуре выходящего воздуха, составляющей примерно 42°C, со скоростью распыления, составляющей примерно 10-18 г/мин. После распыления 1395 г раствора полимеров пеллеты, покрытые полимером, сушили в течение 10 минут в оборудовании с псевдооживленным слоем. См. параметры способа ниже.

	Параметры способа	Диапазоны:
	Температура на входе	72-74°C
	Температура на выходе	42-60°C
	Поток оживающего воздуха	35 Нм ³ /ч
5	Скорость распыления	10-18 г/мин
	Давление распыляемого воздуха	2,5 бар
	Поток распыляемого воздуха	2,6-2,7 Нм ³ /ч

Пеллеты, покрытые полимером, просеивали через сито с размером ячеек, составляющим 710 мкм, анализировали, а затем загружали в капсулы из гипромеллозы, массу наполнения регулировали для обеспечения дозы для доставки, составляющей 5 мг 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты.

Пример 13. Получение состава для пеллетов (профиль высвобождения в течение 5 часов)

Состав для пеллетов получали с помощью описанной ниже композиции.

Композиция для капсул с 5 мг с пеллетами с модифицированным высвобождением

Компоненты	Количество (мг на капсулу)	Поставщик
Активное соединение ¹	5,0	
Сферы МСС 0,15-0,3 мм	22,2	Asahi Kasei
НРМС с 6 сП	0,6	Dow
НРС LF	5,6	Ashland
ЕС	9,9	Dow
Этанол, 95%	qs	Kemetyl A
Очищенная вода	qs	
Капсула из НРМС	Не определено	Qualicaps

15 ¹ 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота

Этот примерный состав получали с помощью способа в псевдооживленном слое и инкапсулирования с наслоением лекарственного средства и нанесением полимерного покрытия. 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту тонко измельчали с использованием воздушоструйной мельницы (Fluid Energy Mills).

20 Полученный размер частиц D₁₀ составлял менее 1 мкм, D₅₀ составлял менее 5 мкм, и D₉₀ составлял менее 20 мкм.

Получали раствор полимера из 15,0 г НРМС с 6 сП в 1350,0 г очищенной воды. После получения прозрачного раствора добавляли 135,0 г тонко измельченной 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. Скорость распыления составляла 5-12 г суспензии/мин в течение первых 5 минут и после этого 10-20 г суспензии/мин в течение дополнительных 105 минут. Температура на входе составляла 72°C. 1250 г суспензии 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты/НРМС распыляли на 500 г сфер микрокристаллической целлюлозы (МСС) в виде порошка (Celphere CP-305 (300-500 мкм)) в оборудовании с псевдооживленным слоем. Температура выходящего воздуха составляла примерно 30°C, поток оживляющего воздуха составлял примерно 35 Нм³/ч, и давление воздуха распылителя составляло примерно 2,5 бар. Продукт можно получать на одной или нескольких стадиях в зависимости от размеров партии.

Получали раствор полимеров из 61,4 г этилцеллюлозы с 10 сП (ЕС) и 34,6 г гидроксипропилцеллюлозы (НРС), растворенных в 1504 г 95% этанола. Пеллеты (150 г) с нанесенным слоем лекарственным средством покрывали раствором полимеров в оборудовании с псевдооживленным слоем при температуре выходящего воздуха, составляющей примерно 42°C, со скоростью распыления, составляющей примерно 10-18 г/мин. После распыления 1302,9 г раствора полимеров пеллеты, покрытые полимером, сушили в течение 10 минут в оборудовании с псевдооживленным слоем. См. параметры способа ниже.

Параметры способа	Диапазоны
Температура на входе	72-74°C
Температура на выходе	42-60°C
Поток оживляющего воздуха	35 Нм ³ /ч
Скорость распыления	10-18 г/мин
Давление распыляемого воздуха	2,5 бар
Поток распыляемого воздуха	2,6-2,7 Нм ³ /ч

Пеллеты, покрытые полимером, просеивали через сито с размером ячеек, составляющим 710 мкм, анализировали, а затем загружали в капсулы из гипромеллозы, массу наполнения регулировали для обеспечения дозы для доставки, составляющей 5 мг 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты.

Пример 14. Получение состава для pellets (профиль высвобождения в течение 8 часов)

Состав для pellets получали с помощью описанной ниже композиции.

Композиция для капсул с 10 мг с pellets с модифицированным высвобождением

Компоненты	Количество (мг на капсулу)	Поставщик
Активное соединение ¹	10,0	
Сферы MCC 0,15-0,3 мм	44,5	Asahi Kasei
HPMC с 6 cП	1,1	Dow
HPC LF	10,1	Ashland
EC	20,9	Dow
Этанол, 95%	qs	Kemetyl A
Очищенная вода	qs	
Капсула из HPMC	Не определено	Qualicaps

¹ 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота

5 Этот примерный состав получали с помощью способа в псевдооживленном слое и инкапсулирования с наслоением лекарственного средства и нанесением полимерного покрытия. 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту тонко измельчали с использованием воздушоструйной мельницы (Fluid Energy Mills). Полученный размер частиц D_{10} составлял менее 1 мкм, D_{50} составлял менее 5 мкм, и D_{90} составлял менее 20 мкм.

Получали раствор полимера из 15,0 г HPMC с 6 cП в 1350,0 г очищенной воды. После получения прозрачного раствора добавляли 135,0 г тонко измельченной 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. Скорость распыления составляла 5-12 г суспензии/мин в течение первых 5 минут и после этого 10-15 20 г суспензии/мин в течение дополнительных 105 минут. Температура на входе составляла 72°C. 1250 г суспензии 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты/HPMC распыляли на 500 г сфер микрокристаллической целлюлозы (MCC) в виде порошка (Celphere CP-305 (300-500 мкм)) в оборудовании с псевдооживленным слоем. Температура выходящего воздуха составляла примерно 30°C, 20 поток оживающего воздуха составлял примерно 35 Нм³/ч, и давление воздуха распылителя составляло примерно 2,5 бар. Продукт можно получать на одной или нескольких стадиях в зависимости от размеров партии.

Получали раствор полимеров из 64,8 г этилцеллюлозы с 10 сП (ЕС) и 31,3 г гидроксипропилцеллюлозы (НРС), растворенных в 1504 г 95% этанола. Пеллеты (150 г) с нанесенным слоями лекарственным средством покрывали раствором полимеров в оборудовании с псевдооживленным слоем при температуре выходящего воздуха, составляющей примерно 42°C, со скоростью распыления, составляющей примерно 10-18 г/мин. После распыления 1395 г раствора полимеров пеллеты, покрытые полимером, сушили в течение 10 минут в оборудовании с псевдооживленным слоем. См. параметры способа ниже.

	Параметры способа	Диапазоны
10	Температура на входе	72-74°C
	Температура на выходе	42-60°C
	Поток оживляющего воздуха	35 Нм ³ /ч
	Скорость распыления	10-18 г/мин
	Давление распыляемого воздуха	2,5 бар
15	Поток распыляемого воздуха	2,6-2,7 Нм ³ /ч

Пеллеты, покрытые полимером, просеивали через сито с размером ячеек, составляющим 710 мкм, анализировали, а затем загружали в капсулы из гипромеллозы, массу наполнения регулировали для обеспечения дозы для доставки, составляющей 10 мг 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты.

20 Пример 15. Получение состава для пеллетов (профиль высвобождения в течение 15 часов)

Состав для пеллетов получали с помощью описанной ниже композиции.

Композиция для капсул с 10 мг с пеллетами с модифицированным высвобождением

Компоненты	Количество (мг на капсулу)	Поставщик
Активное соединение ¹	10	
Сферы МСС 0,15-0,3 мм	44,5	Asahi Kasei
НРМС с 6 сП	1,1	Dow
НРС LF	9,0	Ashland
ЕС	22,0	Dow
Этанол, 95%	qs	Kemetyl A
Очищенная вода	qs	
Капсула из НРМС	Не определено	Qualicaps

¹ 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота

Этот примерный состав получали с помощью способа в псевдооживленном слое и инкапсулирования с наложением лекарственного средства и нанесением полимерного покрытия. 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту тонко измельчали с использованием воздушной мельницы (Fluid Energy Mills). Полученный размер частиц D_{10} составлял менее 1 мкм, D_{50} составлял менее 5 мкм, и D_{90} составлял менее 20 мкм.

Получали раствор полимера из 15,0 г НРМС с 6 сП в 1350,0 г очищенной воды. После получения прозрачного раствора добавляли 135,0 г тонко измельченной 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. Скорость распыления составляла 5-12 г суспензии/мин в течение первых 5 минут и после этого 10-20 г суспензии/мин в течение дополнительных 105 минут. Температура на входе составляла 72°C. 1250 г суспензии 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты/НРМС распыляли на 500 г сфер микрокристаллической целлюлозы (МСС) в виде порошка (Celphere CP-305 (300-500 мкм)) в оборудовании с псевдооживленным слоем. Температура выходящего воздуха составляла примерно 30°C, поток оживляющего воздуха составлял примерно 35 Нм³/ч, и давление воздуха распылителя составляло примерно 2,5 бар. Продукт можно получать на одной или нескольких стадиях в зависимости от размеров партии.

Получали раствор полимеров из 68,2 г этилцеллюлозы с 10 сП (ЕС) и 27,8 г гидроксипропилцеллюлозы (НРС), растворенных в 1504 г 95% этанола. Пеллеты (150 г) с нанесенным слоем лекарственным средством покрывали раствором полимеров в оборудовании с псевдооживленным слоем при температуре выходящего воздуха, составляющей примерно 42°C, со скоростью распыления, составляющей примерно 10-18 г/мин. После распыления 1395 г раствора полимеров пеллеты, покрытые полимером, сушили в течение 10 минут в оборудовании с псевдооживленным слоем. См. параметры способа ниже.

Параметры способа

Температура на входе	72-74°C
Температура на выходе	42-60°C
Поток оживляющего воздуха	35 Нм ³ /ч
Скорость распыления	10-20 г/мин
Давление распыляемого воздуха	2,5 бар

Поток распыляемого воздуха 2,6-2,7 Нм³/ч

Пеллеты, покрытые полимером, просеивали через сито с размером ячеек, составляющим 425-710 мкм, анализировали, а затем загружали в капсулы из гипромеллозы, массу наполнения регулировали для обеспечения дозы для доставки, составляющей 10 мг 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты.

Пример 16. Получение состава для пеллета с использованием соли моноэтаноламина

Состав для пеллетов получали с помощью описанной ниже композиции.

Композиция для капсул с 5 мг с пеллетами с МЕА с модифицированным высвобождением

Компоненты	Количество (мг на капсулу)	Поставщик
Активное соединение ¹	5	
Сферы МСС 0,3-0,5 мм	25,77	Asahi Kasei
НРМС с 6 сП	0,46	Dow
PVP K30	4,04	Sigma-Aldrich
ЕС	12,79	Dow
Этанол, 95%	Qs	Kemetyl A
Стеарат магния	0,06	Peter Greven
Очищенная вода	Qs	Milli Q
Капсула из НРМС	Не определено	Qualicaps

¹ 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты моноэтаноламин

10 В качестве исходного материала использовали ядра из Celphere CP305 (Asahi Kasei, 0,3-0,5 мм). Суспензия API, используемая для покрытия ядер, состояла из воды MilliQ, тонко измельченной моноэтаноламиновой соли 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты (соль МЕА, получена, как описано ниже) и НРМС с 6 сП.

15 Пеллеты с нанесенной слоями на ядро солью МЕА получали с концентрацией соли МЕА от 165 до 176 мг/г. Содержание сухой массы суспензии составляло 22%, 20% соли МЕА и 2% НРМС с 6 сП.

Суспензию для нанесения покрытия из слоя соли МЕА получали сначала растворением НРМС в очищенной воде с использованием магнитной мешалки в течение 20 ночи. После этого добавляли соль МЕА и суспензию перемешивали перед применением. Суспензию перемешивали во время способа нанесения покрытия.

Пеллеты с нанесенной слоями на ядро солью MEA изготавливали в оборудовании с псевдооживленным слоем с распылением на дне (MiniGlatt). Обычный масштаб производства составлял 25 г ядер и 118 г суспензии для покрытия.

5 Раствор на основе этанола для MR-пленок получали добавлением ЕС/PVP к 95% этанолу при перемешивании. Материалы оставляли на ночь для растворения. Нанесение покрытия проводили в оборудовании с псевдооживленным слоем (MiniGlatt). Параметры способа показаны ниже.

Параметры способа для пеллетов с нанесенной слоями на заправку/ядро солью MEA

10	Т на входе	70-75°C
	Т на выходе	40-60°C
	FF	13 Нм ³ /ч
	Скорость покрытия	2-4,0 г/мин
	Давление распыляемого воздуха	1,0 бар
15	Поток распыляемого воздуха	1,1-1,3 Нм ³ /ч

Параметры способа нанесения покрытия MR на пеллеты

	Т на входе	70-75°C
	Т на выходе	45-60°C
20	FF	11 Нм ³ /ч
	Скорость покрытия	4-6,0 г/мин
	Давление распыляемого воздуха	1,0 бар
	Поток распыляемого воздуха	0,4-0,5 Нм ³ /ч

Получение соли моноэтаноламина

25 Моноэтаноламинную соль 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты выделяли из *n*-бутанола 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в соответствии со следующей процедурой. К *n*-бутанолу 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты (34,80 г, 92,53 ммоль) добавляли метилэтилкетон (167 мл) и

30 диметилсульфоксид (42 мл). Полученную смесь нагревали до 47-50°C, чтобы получить раствор. Затем раствор осветляли фильтрованием и полученный фильтрат повторно нагревали до 47-50°C. Затем добавляли 2-аминоэтанол (6,1 мл, 100 ммоль) в течение по меньшей мере 10 минут, инициируя осаждение продукта из раствора. Температуру

снижали до 0-10°C в течение примерно 2 часов и суспензию продукта перемешивали в течение 1 часа в этом температурном диапазоне. Продукт выделяли фильтрованием, осадок на фильтре дважды промывали метилэтилкетон (2 x 70 мл) и высушивали *in vacuo* до постоянного веса при 60-65°C, получая моноэтаноламиную соль 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в виде кристаллического белого твердого вещества (35,91 г, 86,37 ммоль, 93,3%).

Моноэтаноламиную соль 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты можно также выделить из 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в соответствии со следующей процедурой. К 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоте (64,81 г, 181 ммоль) добавляли метилэтилкетон (311 мл) и диметилсульфоксид (78 мл). Полученную смесь нагревали до 47-50°C, чтобы получить раствор. Затем раствор осветляли фильтрованием и полученный фильтрат повторно нагревали до 47-50°C. Затем добавляли 2-аминоэтанол (11,5 мл, 191 ммоль) в течение по меньшей мере 10 минут, иницируя осаждение продукта из раствора. Температуру снижали до 0-10°C в течение примерно 2 часов и суспензию продукта перемешивали в течение по меньшей мере 30 минут в этом температурном диапазоне. Продукт выделяли фильтрованием, осадок на фильтре дважды промывали метилэтилкетон (2 x 65 мл) и высушивали *in vacuo* до постоянного веса при 60°C, получая моноэтаноламиную соль 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в виде кристаллического белого твердого вещества (71,73 г, 172,3 ммоль, 95,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 90°C) 1,40 (d, J = 9,6 Гц, 6H), 2,79 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 3,55 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,65 (td, J = 1,1, 6,9, 7,6 Гц, 1H), 7,77 – 7,84 (m, 2H), 8,17 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 8,23 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,4 Гц, 1H).

Соотношение свободная кислота: 2-аминоэтанол согласно ¹H ЯМР 1:1,01.

Пример 17. Получение состава для пеллетов с использованием покрытия на водной основе

Состав для пеллетов получали с помощью описанной ниже композиции.

Композиция для капсул с 5 мг с пеллетами с модифицированным высвобождением

Компоненты	Количество (мг на капсулу)	Поставщик
Активное соединение ¹	5,0	
Сферы МСС 0,15-0,3 мм	22,2	Asahi Kasei

Композиция для капсул с 5 мг с пеллетами с модифицированным высвобождением

Компоненты	Количество (мг на капсулу)	Поставщик
НРМС с 6 сП	0,54	Dow
Eudragit NM30D	2,75	Evonik
Kollicoat IR	0,775	BASF
Тальк	1,175	Sigma-Aldrich
Стеарат магния	0,06	Peter Greven
Очищенная вода	Qs	
Капсула из НРМС	Не определено	Qualicaps

¹ 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота

2,47 г Kollicoat IR (привитой сополимер поливинилового спирта/полиэтиленгликоля, изготовленный BASF) и 3,75 г порошка талька суспендировали в 64,52 г воды. После перемешивания в течение ночи добавляли 29,25 г дисперсии Eudragit NM30D. Содержание сухой массы в суспензии составляло 15% по весу. Дисперсию выдерживали при комнатной температуре. Перед распылением дисперсию просеивали через сетку с размером ячеек, составляющим 200 мкм. Скорость насоса составляла от 1 до 2 г дисперсии/мин. Температура на входе составляла 41°C. 35 г дисперсии распыляли на 10 г затравочных ядер с нанесенным слоем лекарственным средством 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты (полученные, как описано в примере 14) в сушилке с псевдооживленным слоем (MiniGlatt). Температура выходящего воздуха составляла приблизительно 25°C, поток оживающего воздуха составлял приблизительно 14 Нм³/ч, и давление воздуха распылителя составляло приблизительно 1,6 бар, что давало 8,5% (вес/вес) для гранул активного лекарственного средства/MR.

Параметры способа

Т на входе	38-43°C	
Т на выходе	25-35°C	
FF		14 Нм ³ /ч
Скорость покрытия		1-2 г/мин
Давление распыляемого воздуха		1,6 бар
Поток распыляемого воздуха		1,6-1,8 Нм ³ /ч

Пример 18. Испытание на растворение составов для пеллетовСпособы

Растворение пеллетов с пролонгированным высвобождением, добавленных в виде свободных пеллетов (не пеллетов в капсулах), в дозе, составляющей 10 мг, проводили в 5 условиях разных pH среды в соответствии с общей процедурой для устройства II (лопастной мешалки) Фармакопеи Соединенных Штатов Америки. Аликвоты среды для теста на растворение закачивали в замкнутый контур для каждого отдельного сосуда, и фильтровали через определенные промежутки времени, и анализировали с помощью спектрофотометра, снабженного 10-миллиметровой проточной ячейкой с УФ- 10 детектированием при 303 нм, с поправкой на фон с помощью трехточечной линии тангенциального спуска при 380-420 нм. Высвобождение 2-((3-(4-цианонафталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты определяли путем сравнения УФ-ответов хроматограмм образцов с УФ-ответами стандартной калибровочной кривой. Использовали 500 мл среды для растворения при 37°C и скорости лопастной мешалки 15 100 об/мин.

Применимыми были используемые среды для растворения с ионной силой (I).

pH 6,8 I=0,1:	50,0 мМ КН ₂ РO ₄ + 23,6 мМ NaOH
pH 6,8 I=0,025:	14,2 мМ КН ₂ РO ₄ + 5,4 мМ NaOH
pH 6,5:	10,4 мМ Na ₂ РO ₄ , 3,3 мМ NaOH, 106 мМ NaCl,
20 pH 6,0:	80,6 мМ КН ₂ РO ₄ + 9,7 мМ NaOH
pH 5,5:	7,02 мМ лимонной кислоты + 19,91 мМ дигидрата цитрата натрия
pH 4:	42,1 мМ лимонной кислоты + 27,3 мМ дигидрата цитрата натрия
pH 1:	0,1 М HCl

Результаты растворения

25 На фигуре 7 показан профиль растворения для пеллета с высвобождением в течение 3 часов, описанного в примере 12. На скорость высвобождения влияет pH среды. Примечание: ионная сила среды с pH 6,8 составляла 0,1.

На фигуре 8 показан профиль растворения для пеллета с высвобождением в течение 5 часов, описанного в примере 13. На скорость высвобождения влияет pH среды. 30 Примечание: ионная сила среды с pH 6,8 составляла 0,1.

На фигуре 9 показан профиль растворения для пеллета с высвобождением в течение 8 часов, описанного в примере 14. На скорость высвобождения влияет pH среды. Примечание: ионная сила среды с pH 6,8 составляла 0,1.

На фигуре 10 показан профиль растворения для пеллета с высвобождением в течение 15 часов, описанного в примере 15. На скорость высвобождения влияет рН среды. Примечание: ионная сила среды с рН 6,8 составляла 0,1.

На фигуре 11 показан профиль растворения для состава пеллета с моноэтаноламиновой солью, описанного в примере 16. Значение рН среды незначительно влияло на скорость высвобождения. Примечание: ионная сила среды с рН 6,8 составляла 0,1.

На фигуре 12 показан профиль растворения для состава для пеллетов с моноэтаноламиновой солью, полученного в соответствии с примером 16, за исключением того, что значения массового количества PVP и ЕС были изменены с 24% PVP K30 (76% ЕС) на 23% PVP K30 (77% ЕС). Значение рН среды или тестируемая ионная сила незначительно влияли на скорость высвобождения.

Пример 19. Исследования РК на собачьих моделях – составы для пеллетов и MR4

Фармакокинетическое исследование у собак породы лабрадор проводили натошак, чтобы сравнить относительную биодоступность четырех разных составов для пеллетов с таблеткой MR4 и пероральным раствором в дозе, составляющей 2,5 и 5 мг, что эквивалентно дозе для человека, составляющего 5 и 10 мг соответственно. Таблетка MR4, тестируемая в данном исследовании, описана в примере 5. Составы для пеллетов, протестированные в данном исследовании, описаны в примерах 12-17.

Наблюдали более низкую относительную биодоступность для всех составов по сравнению с эталонным раствором (см. таблицу 11 и фигуру 13). Относительная биодоступность пеллетов для высвобождения в течение 5 и 8 часов была сопоставима с таковой из таблетки MR4, в то время как пеллеты с моноэтаноламиновой соли и с покрытием на водной основе характеризовались значительно более низкой относительной биодоступностью по сравнению с другими составами для пеллетов для высвобождения в течение 5 и 8 часов.

Таблица 11. Средние значения PK-параметров в плазме крови различных составов средства у собак породы лабрадор с кислым pH желудка натощак.

Состав	Лекарственная форма	Доза (мг)	T _{max} (ч)	C _{max} (нМ)	AUC ₀₋₂₄ (нМ*ч)	Frel по сравнению с составом А (%)	Frel по сравнению с раствором (%)
Раствор	Раствор	5	0,24	95,9	219,6	-	100
MR4	Таблетка (несколько)	5	1,9	17,4	110,4	100	55
Пеллет с высвобождением в течение 5 часов	Капсула	2,5	3,8	13,5	52,7	109	54
Пеллет с высвобождением в течение 8 часов	Капсула	5	4,8	12,2	72,4	76	36
Пеллет с солью MEA	Капсула	5	5,0	1,7	10,5	9	5
Пеллет с покрытием на водной основе	Капсула	5	5,5	3,3	27	25	14

Пример 20. Клиническое испытание фазы I – составы для пеллетов и MR4

Рандомизированное без контроля плацебо 5-стороннее перекрестное

- 5 фармакокинетическое (PK) и фармакодинамическое (PD) исследование фазы 1 на здоровых взрослых субъектах-мужчинах, предназначенное для оценки относительной биодоступности капсул с 5 мг и 10 мг 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты и таблеток MR4 с 2,5 мг 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты, вводимых в виде дозы, составляющей
- 10 10 мг (2,5 мг × 4). В этом исследовании оценивали влияние пищи с высоким содержанием жиров на PK и PD 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. Образцы для определения PK в плазме крови собирали в следующие моменты времени по отношению к введению дозы 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты: в течение 30 минут до введения дозы и через
- 15 30 минут и 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48 и 72 часа после введения дозы. Краткое описание средних значений фармакокинетических параметров в плазме крови после введения композиций для пеллетов 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты приведены в таблице 12.

Таблица 12. Краткое изложение фармакокинетических параметров 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты в плазме крови после однократной дозы в различных составах для пеллетов после приема пищи или натощак (геометрическое среднее значение (95% CI))

Состав	Еда	Доза (мг)	Соотношение C_{max}/AUC	Эффект еды соотношение (после приема пищи/натощак)		Геометрическое среднее значение PK-параметров	
				C_{max}	AUC_{∞}	C_{max} (нг/мл)	AUC_{0-24} (нг·ч/мл)
Высвобождение в течение 5 часов	Натощак	5	0,19	98,9%	106%	14,9	80,1
	После приема пищи ^a	5	0,17			15,0	86,7
Высвобождение в течение 8 часов	Натощак	10	0,15	99,9%	103%	23,4	155
	После приема пищи ^a	10	0,14			23,3	163
Высвобождение в течение 15 часов	Натощак	10	0,12	116%	113%	14,0	118
	После приема пищи ^a	10	0,12			16,3	142
MR4, когорта 1	Натощак	10	0,16	-	-	12,9	82,0
MR4, когорта 3	Натощак	10	0,15	-	-	13,2	89,6
MR4 (таблетка с 10 мг)	Натощак	10	0,18	182%	134%	14,9	84,6
	После приема пищи ^a	10	0,21			27,2	128
Таблетка IR	Натощак	5	0,72	62,7%	76,8%	72,9	102
	После приема пищи ^b	5	0,61			45,7	75,2

^aпища с высоким содержанием жиров; ^bпища с низким содержанием жиров

Средний профиль зависимости концентрации в плазме крови от времени для каждого состава натощак изображен на фигуре 14, а профиль для каждого состава после приема пищи изображен на фигуре 15. На фигуре 16 показан средний профиль зависимости концентрации в плазме крови от времени для состава для пеллета с высвобождением в течение 8 часов, описанного в примере 14, в дозе, составляющей 10 мг, как натощак, так и после приема пищи.

- Воздействие состава для пеллета с высвобождением в течение 5 часов в дозе, составляющей 5 мг, было аналогично показанному с дозой, составляющей 10 мг, MR4. Составы для пеллетов с высвобождением в течение 8 часов и 15 часов показали более высокую биодоступность, чем та же доза состава MR4, что указывает на неожиданно
- 5 высокую степень всасывания соединения в кишечнике с учетом его физико-химических свойств. Все составы для пеллетов не показывали значительного влияния в отношении еды, и вариабельность была аналогична таковой для состава MR4 (измеренная как %CV). Порядок ранжирования соотношений C_{\max}/AUC выглядит следующим образом: IR кап.>> форма для высвобождения в течение 5 ч > 8 ч \approx MR4 > 15 ч. Состав для пеллета с
- 10 высвобождением в течение 5 часов характеризовался более высоким соотношением C_{\max}/AUC по сравнению с MR4 (0,19 против 0,17 для MR4 в данном исследовании). Состав для пеллета с высвобождением как в течение 8 часов, так и в течение 15 часов характеризовался более низким соотношением C_{\max}/AUC , чем MR4 в данном исследовании (0,15 и 0,12 соответственно).
- 15 Понижение уровня sUA, достигнутое при введении составов, показано в приведенных ниже таблицах.

Состав	Доза	Условие (натошак/после приема пищи)	AUC ₀₋₂₄ (нг·ч/мл)	Среднее % изменение уровня sUA относительно уровня до введения дозы ¹ (%)
MR4 (когорта 1 и 3)	10 мг	Натошак	82,0	29,8%
Пеллет с высвобождением в течение 5 часов	5 мг	Натошак	80,1	30,6%
Пеллет с высвобождением в течение 8 часов	10 мг	Натошак	155	42,5%

Пеллет с высвобождением в течение 15 часов	10 мг	Натошак	118	35,2%
--	-------	---------	-----	-------

¹% изменение уровня sUA означает максимальное наблюдаемое процентное изменение значений концентрации уратов в сыворотке крови относительно уровня до введения дозы (E_{\max})

Пример 21. Получение различных составов для пеллетов способом наслоения лекарственного средства

5 Ряд составов для пеллетов получают в соответствии со способом, описанным в примере 11. В таблице 13 представлены подробности в отношении композиции и параметров способа наряду со временем растворения до 80% высвобождения в среде с рН 6,8 (ионная сила 0,1, 900 мл среды, 100 об/мин), протестированные в соответствии со способом растворения, описанным в примере 18.

10 Таблица 13. Композиция и параметры способа для получения различных составов для пеллетов.

Покрытие	Композиция для покрытия % соотношении вес/вес	Количество пленки (вес. %)	Размер партии (г)	Скорость покрытия (г/мин)	FF (Нм ³ /ч)	AP (бар)	AF (Нм ³ /ч)	T _{in} (°C)	T _{out} (°C)	Доза пеллетов (мг/г)	Время 80% высвобождения (мин)
ЕС 10: НРС LF	72:28	10,4	20	5,6	15	1,2	0,7	75	46	171	252
ЕС 10: НРС LF	68:32	22,7	100	19	35	2,5	2,6	75	43	158	552
ЕС 10: НРС LF	71:29	14	200	40,6	35	4,3	4,3	10 0	48	101	438
ЕС 10: НРС LF	71:29	12,5	600	40	35	4,3	4,2	10 0	44	102	540
ЕС 10: НРС LF	68:32	20,9	100	20,7	35	2,5	2,6	75	42	150	507
ЕС 10: НРС LF	68:32	18,9	200	37	35	4,7	4,1	10 0	45	162	390
ЕС 10: НРС SSL	70:30	24,5	6	3,8	12,5	1	0,4	73	41	118	150
ЕС 10: НРС L	75:25	17,4	6	4	13	1	0,4	75	44	120	1050
ЕС 100: PVP K30	70:30	20	10	4,5	12	1	0,4	69	43	100	30
ЕС10: PVP K30	76:24	33,2	10	5,5	11	1	0,4	80	46	116	354
ЕС10: PVP K30	76:24	37,4	10	5,6	11	1	0,4	80	45	110	414

НРС LF поставляется компанией Ashland. НРС L и SSL поставляются компанией Nisso.

Сокращения: T_{in} (температура на входе), T_{out} (температура на выходе), FF (ожигающий поток воздуха), AP (давление для распыления API или раствора полимера) и AF (поток воздуха распылителя).

Пример 22. Получение состава для пеллетов (профиль высвобождения в течение 8 часов) в дозах, составляющих 4,5, 6 и 12 мг

Составы пеллетов получали с помощью описанных ниже композиций.

Композиции для капсул с 4,5, 6 и 12 мг с пеллетами с модифицированным высвобождением

Компоненты	Количество (мг на капсулу)	Количество (мг на капсулу)	Количество (мг на капсулу)	Поставщик
Активное соединение ¹	4,5	6	12	
Сферы МСС 0,3-0,5 мм	15,4	20,8	41,9	Asahi Kasei
НРМС с 6 сП	0,44	0,6	1,2	Dow
НРС LF	1,82	2,45	4,94	Ashland
ЕС	3,9	5,25	10,6	Dow
Этанол, 95%	Qs	Qs	Qs	Kemetyl A
Очищенная вода	Qs	Qs	Qs	
Стеарат магния	0,05	0,07	0,15	
Капсула из НРМС	Не определено	Не определено	Не определено	Qualicaps

¹ 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота

- 5 Получали раствор полимера из 19,0 г НРМС с 6 сП в 1710,3 г очищенной воды. После получения прозрачного раствора добавляли 171,0 г тонко измельченной 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. Суспензию защищали от света и перемешивали в течение ночи. Суспензию выдерживали при комнатной температуре. Перед распылением суспензию просеивали через сетку с
- 10 размером ячеек, составляющим 200 мкм. Скорость распыления составляла 8-11 г суспензии/мин в течение первых 5 минут и после этого 15-20 г суспензии/мин в течение дополнительных 111 минут. Температура на входе составляла 73°C. 1587,5 г суспензии 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты/НРМС
- 15 распыляли на 500 г сфер микрокристаллической целлюлозы (МСС) в виде порошка (Celphere CP-305 (300-500 мкм)) в оборудовании с псевдооживленным слоем (LabCC3). Температура выходящего воздуха составляла примерно 30°C, поток оживающего воздуха составлял примерно 35 Нм³/ч, и давление воздуха распылителя составляло примерно 2,5 бар. Продукт можно получать на одной или нескольких стадиях в зависимости от размеров партии.

100 г этих гранул покрывали раствором 20,0 г этилцеллюлозы с 10 сП (ЕС) и 9,4 г гидроксипропилцеллюлозы (НРС), растворенных в 460 г 95% этанола, в оборудовании с псевдооживленным слоем (LabCC3) при температуре выходящего воздуха, составляющей 42°C, со скоростью распыления, составляющей в среднем 20 г раствора/мин. Параметры

5 способа были следующими.

Параметры способа

Т на входе 70-75°C

Т на выходе 40-60°C

FF 35 Нм³/ч

10 Скорость покрытия 18-22 г/мин

Давление распыляемого воздуха 2,5 бар

Поток распыляемого воздуха 2,6-2,7 Нм³/ч

Испытание на растворение состава для pellets проводили в соответствии со способами, раскрытыми в примере 8, используя буфер с рН 6,8 (ионная сила 0,1, 50,0 мМ
15 КН₂РO₄ + 23,6 мМ NaOH) при 37°C с использованием скорости лопастной мешалки, составляющей 100 об/мин. На фигуре 17 показан профиль растворения для pellets, полученных, как описано в данном примере 22.

Пример 23. Клинические испытания фазы I - составы для pellets (профиль высвобождения в течение 8 часов в дозах, составляющих 4,5, 6 и 12 мг)

20 Рандомизированное без контроля плацебо 3-стороннее перекрестное фармакокинетическое (РК) исследование фазы 1 на здоровых взрослых субъектах-мужчинах, предназначенное для оценки относительной биодоступности капсул с 4,5, 6 и 12 мг 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты, проводили с использованием составов с профилем высвобождения в течение 8 часов,
25 описанных в примере 22. Также проводили исследование по оценке влияния пищи с высоким содержанием жиров на РК 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. Образцы для определения РК в плазме крови собирали в следующие моменты времени по отношению к введению дозы 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты: в течение 30 минут до введения дозы
30 и через 30 минут и 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48 и 72 часа после введения дозы.

Краткое описание средних значений фармакокинетических параметров в плазме крови после введения композиций для пеллетов с 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой представлено в приведенной ниже таблице.

5

Доза (мг)	Еда	Соотношение C_{max}/AUC	Геометрическое среднее значение РК-параметров:	
			C_{max} (нг/мл)	AUC_{0-24} (нг·ч/мл)
4,5	Натощак	0,173	11,8	68,0
6	Натощак	0,166	13,4	80,8
12	Натощак	0,170	28,6	168

Краткое описание средних значений фармакокинетических параметров в плазме крови после введения композиций для пеллетов с 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислотой в исследованиях по влиянию еды представлено в

10 приведенной ниже таблице.

Доза (мг)	Еда	Соотношение C_{max}/AUC	Геометрическое среднее значение РК-параметров:		Геометрическое среднее соотношение натощак/после приема пищи (%)	
			C_{max} (нг/мл)	AUC_{0-24} (нг·ч/мл)	$AUC_{последняя}$	C_{max}
6	Натощак	0,178	14,8	83,5	112	89,7
	После приема пищи	0,136	13,3	98,2		

Не наблюдалось значительного влияния питания для составов для пеллетов в отношении C_{max} или AUC. Более того, соотношение C_{max}/AUC снижалось в присутствии еды.

15 **Пример 24. Получение состава для пеллетов (профиль высвобождения в течение 8 часов) в дозах, составляющих 4,5, 6 и 12 мг**

Составы пеллетов получали с помощью описанных ниже композиций.

Композиции для капсул с 4,5, 6 и 12 мг с пеллетами с модифицированным высвобождением

Компоненты	Количество (мг на капсулу)	Количество (мг на капсулу)	Количество (мг на капсулу)	Поставщик
Активное соединение ¹	4,5	6	12	
Сферы МСС 0,5-0,7 мм	29,0	38,7	77,4	JRS
НРМС с 6 сП	0,5	0,7	1,3	Dow
НРС LF	2,7	3,6	7,2	Ashland
ЕС	6,6	8,8	17,5	Dow
Этанол, 95%	Qs	Qs	Qs	Kemetyl A
Очищенная вода	Qs	Qs	Qs	
Стеарат магния	0,1	0,1	0,2	
Капсула из НРМС	Не определено	Не определено	Не определено	Qualicaps

¹ 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановая кислота

Получали в избытке раствор полимера из 155 г НРМС с 6 сП в 13950 г очищенной воды. После получения прозрачного раствора добавляли 1395 г тонко измельченной 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты. Суспензию защищали от света и перемешивали. Суспензию выдерживали при комнатной температуре. Перед распылением суспензию просеивали через сетку с размером ячеек, составляющим 200 мкм. Скорость распыления составляла 90,0-95,0 г суспензии/мин в течение первых 18 минут и после этого 96,0-97,0 г суспензии/мин в течение дополнительных 144 минут. Температура на входе составляла 74°C. 15530,0 г суспензии 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановой кислоты/НРМС распыляли на 9000,0 г сфер микрокристаллической целлюлозы (МСС) в виде порошка (Vivarug, 500-700 мкм (JRS Pharma)) в оборудовании с псевдооживленным слоем (FBC01). Температура выходящего воздуха составляла примерно 26,4°C (24,4-39,2°C), поток оживающего воздуха составлял примерно 183 Нм³/ч, и давление воздуха распылителя составляло примерно 2,6 бар. Продукт можно получать на одной или нескольких стадиях в зависимости от размеров партии.

9000 г этих гранул покрывали раствором 1640 г этилцеллюлозы с 10 сП (ЕС) и 670 г гидроксипропилцеллюлозы (НРС), растворенных в 36190 г 95% этанола, в оборудовании с псевдооживленным слоем (FBC01) при температуре выходящего воздуха,

составляющей 23-45°C, со скоростью распыления в среднем, составляющей 241,0 г раствора/мин. Параметры способа были следующими.

Параметры способа

	Т на входе	100°C
5	Т на выходе	23-45°C
	FF	183 Нм ³ /ч
	Скорость покрытия	235,0-245,0 г/мин (целевая 241,0 г/мин)
	Давление распыляемого воздуха	4,5-4,9 бар
	Поток распыляемого воздуха (измеренный)	21,5-23,0 Нм ³ /ч

- 10 Полученные pellets с модифицированным высвобождением смазывали стеаратом магния и загружали в капсулы из НРМС.

Испытание на растворение состава для pellets проводили в соответствии со способами, раскрытыми в примере 8, используя буфер с рН 6,8 (ионная сила 0,1, 50,0 мМ КН₂Р₀4 + 15 23,6 мМ NaOH) при 37°C с использованием скорости лопастной мешалки, составляющей 100 об/мин. На фигуре 18 показан профиль растворения для pellets, полученных, как описано в данном примере 24.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением, содержащая
5 средство, где указанная композиция после перорального введения натошак субъекту, нуждающемуся в лечении с ее помощью, предусматривает по меньшей мере одно из следующего:
 - а. обеспечивает у субъекта геометрическое среднее значение максимальной концентрации в плазме крови (C_{\max}) средства, составляющее от 1 нг/мл до
10 50 нг/мл, и
 - б. обеспечивает соотношение C_{\max}/AUC_{0-24} , составляющее от 0,04 до 0,4.

2. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 1, где
указанная композиция после перорального введения натошак субъекту,
15 нуждающемуся в лечении с ее помощью, обеспечивает у субъекта соотношение C_{\max}/AUC_{0-24} , составляющее от 0,04 до 0,4.

3. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 1, где
указанная композиция после перорального введения натошак субъекту, нуждающемуся в
20 лечении с ее помощью, предусматривает оба из следующего:
 - а. обеспечивает у субъекта геометрическое среднее значение максимальной концентрации в плазме крови (C_{\max}) средства, составляющее от 1 нг/мл до
40 нг/мл, и
 - б. обеспечивает соотношение C_{\max}/AUC_{0-24} , составляющее от 0,04 до 0,4.

4. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 2 или
п. 3, где соотношение C_{\max}/AUC_{0-24} составляет от 0,04 до 0,3.

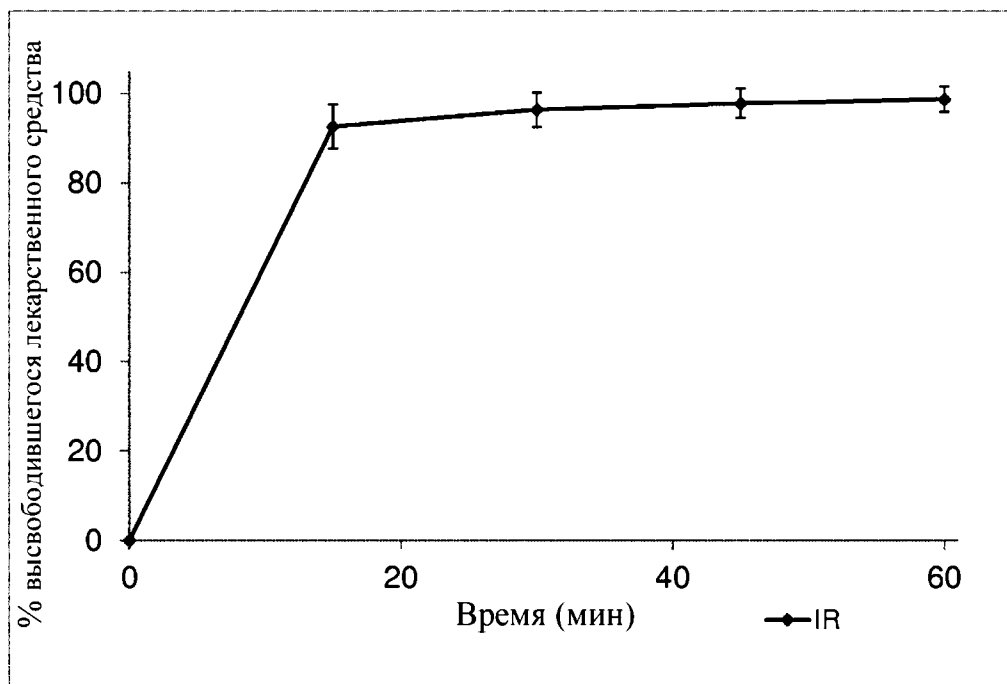
5. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 2 или
30 п. 3, где соотношение C_{\max}/AUC_{0-24} составляет от 0,04 до 0,2.

6. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 2 или
п. 3, где соотношение C_{\max}/AUC_{0-24} составляет от 0,04 до 0,16.

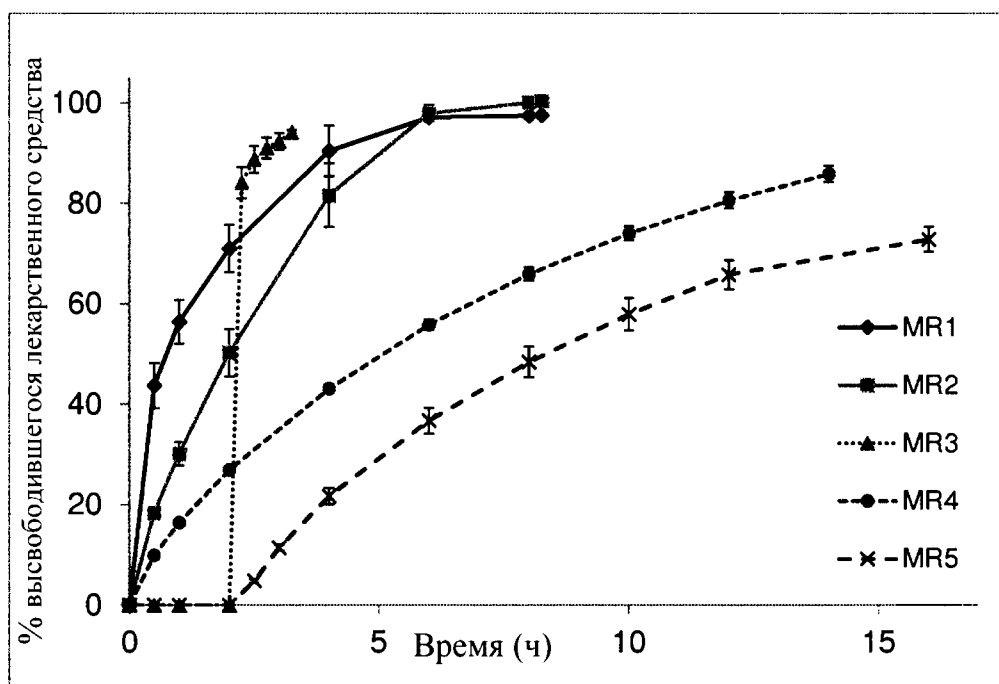
7. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по любому из пп. 1-6, где средство представляет собой 2-((3-(4-цианофталин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)-2-метилпропановую кислоту.
- 5 8. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по любому из пп. 1-7, где композицию для перорального применения вводят субъекту для обеспечения дозы средства, выбранной из диапазона 0,5-20 мг, например составляющей 0,5, 0,67, 0,75, 0,83, 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,3, 4,5, 5, 6, 7,5, 9, 10, 12, 15 и 20 мг.
- 10 9. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по любому из пп. 1-8, где композицию для перорального применения вводят субъекту для обеспечения дозы средства, выбранной из 4,5, 6, 9 и 12 мг, и соотношение C_{max}/AUC_{0-24} составляет от 0,04 до 0,16.
- 15 10. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по любому из пп. 1-9, где после перорального введения в дозе, составляющей 10 мг, натошак субъекту, нуждающемуся в лечении с ее помощью, обеспечивается AUC_{0-24} , составляющая приблизительно 100 нг·ч/мл или больше.
- 20 11. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по любому из пп. 1-10, где фармацевтическая композиция представляет собой матричную лекарственную форму или систему в виде множества частиц.
- 25 12. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 11, где фармацевтическая композиция представляет собой матричную лекарственную форму в виде таблетки, содержащей водорастворимую матрицу.
- 30 13. Фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением по п. 11, где фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде материала в форме множества частиц, предусматривающего множество пеллетов или микросфер, где в каждом пеллете или микросфере содержится затравочное ядро с нанесенным слоями средством, и они покрыты полимерным материалом такого типа, который пригоден для обеспечения модифицированного высвобождения средства.

14. Способ лечения теплокровного животного, предпочтительно человека, страдающего от состояния, поддающегося лечению средством, включающий введение ему фармацевтической композиции по любому из пп. 1-13.
- 5 15. Способ лечения нарушений метаболизма мочевой кислоты, выбранных из полицитемии, миелоидной метаплазии, подагры, рецидивирующего приступа подагры, подагрического артрита, гиперурикемии, гипертонии, заболевания сердечно-сосудистой системы, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, синдрома Леша-Найхана, синдрома Келли-Сигмиллера, острого или хронического
10 заболевания почек, почечных камней, почечной недостаточности, воспаления суставов, артрита, мочекаменной болезни, отравления свинцом, гиперпаратиреоза, псориаза и саркоидоза, у теплокровного животного, предпочтительно человека, включающий введение ему фармацевтической композиции по любому из пп. 1-13.
- 15 16. Способ по п. 15, где нарушение метаболизма мочевой кислоты представляет собой подагру.
17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-13 для применения в качестве лекарственного препарата при лечении состояния, поддающегося лечению с помощью
20 средства.
18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-13 для применения в качестве лекарственного препарата при лечении подагры.
- 25 19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-13, дополнительно содержащая ингибитор ксантиноксидазы.
20. Фармацевтическая композиция по п. 19, где ингибитор ксантиноксидазы представляет собой фебуксостат.

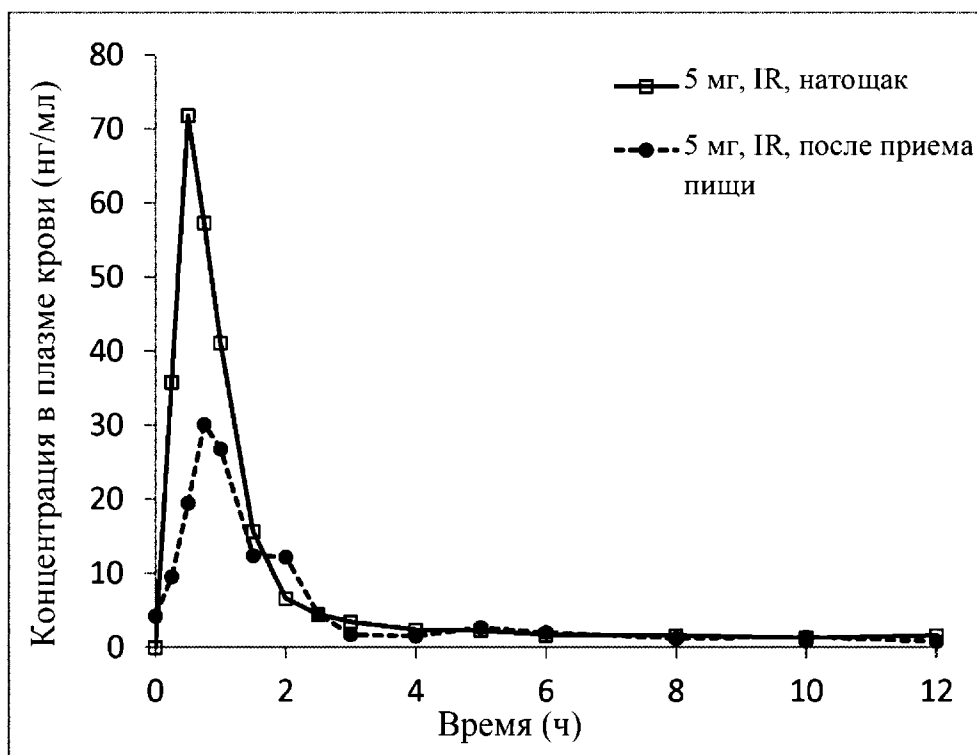
Фигура 1



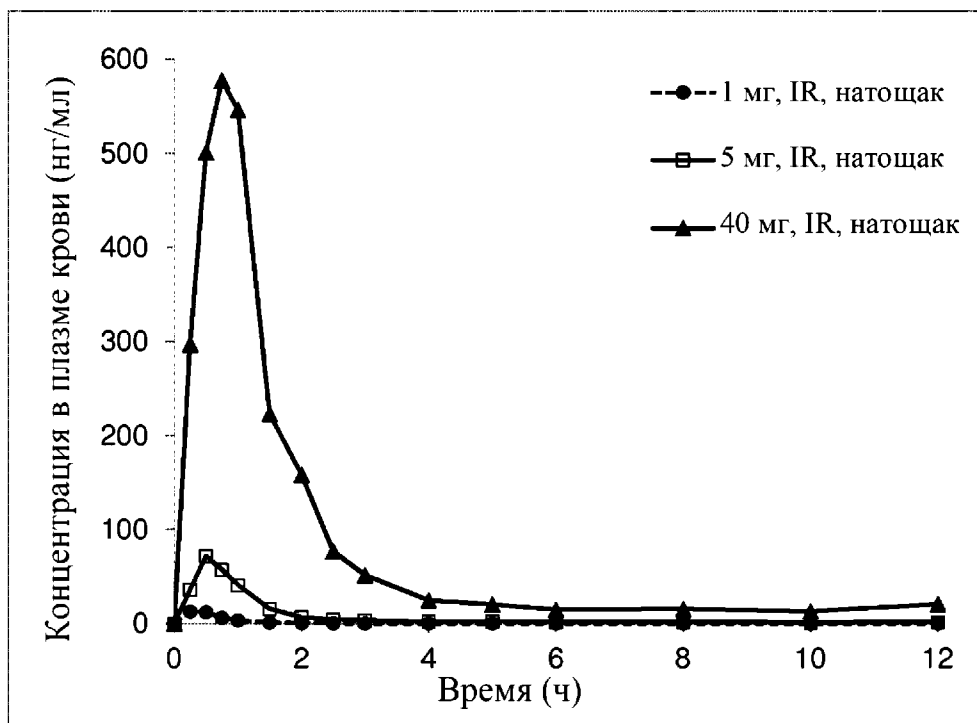
Фигура 2



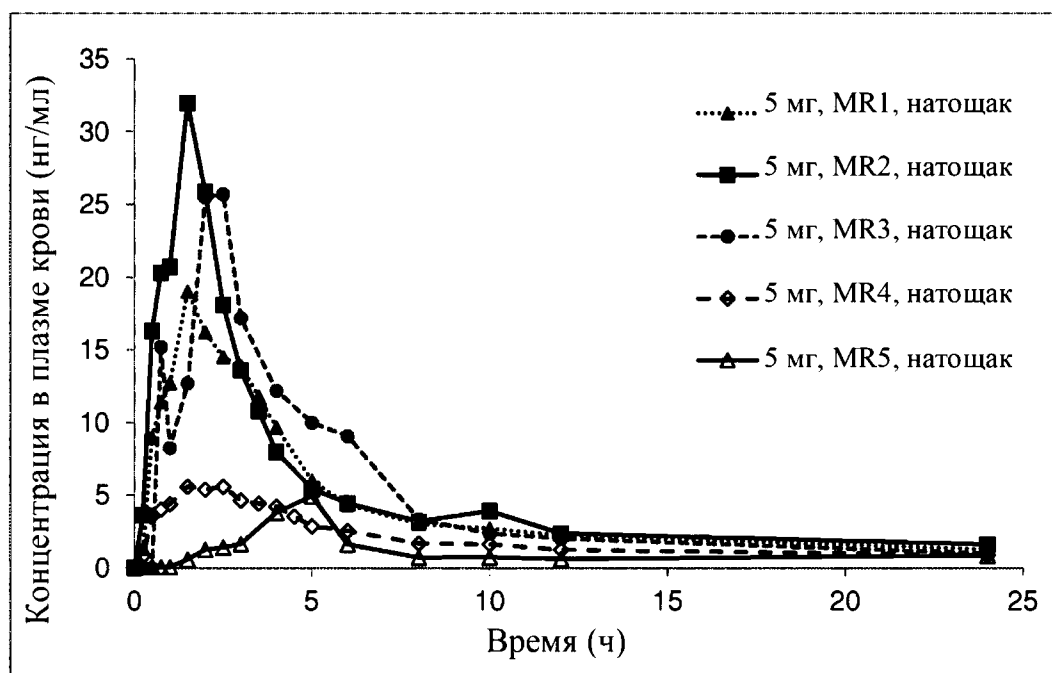
Фигура 3а



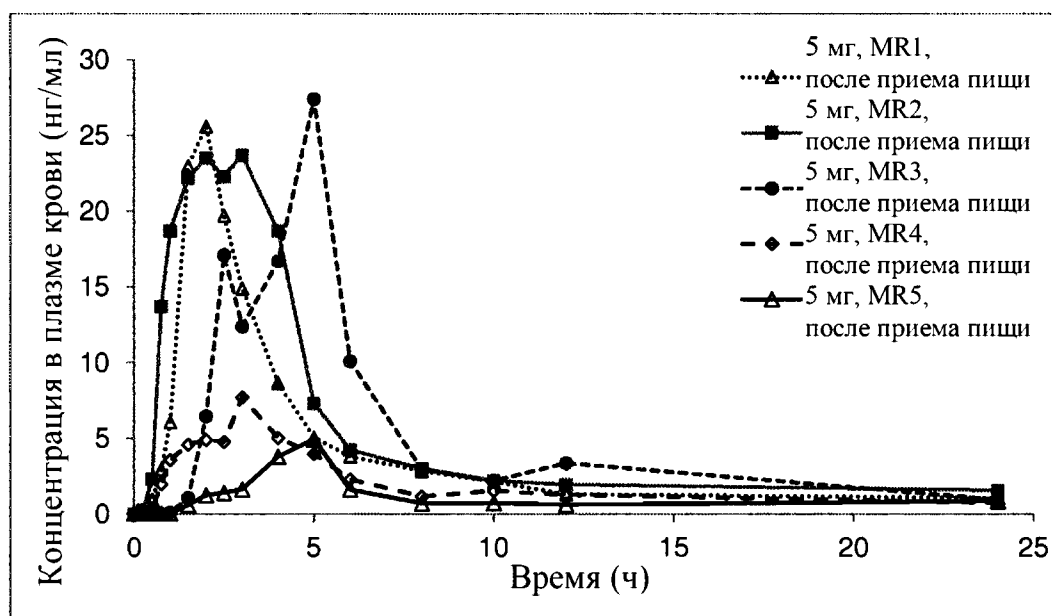
Фигура 3б



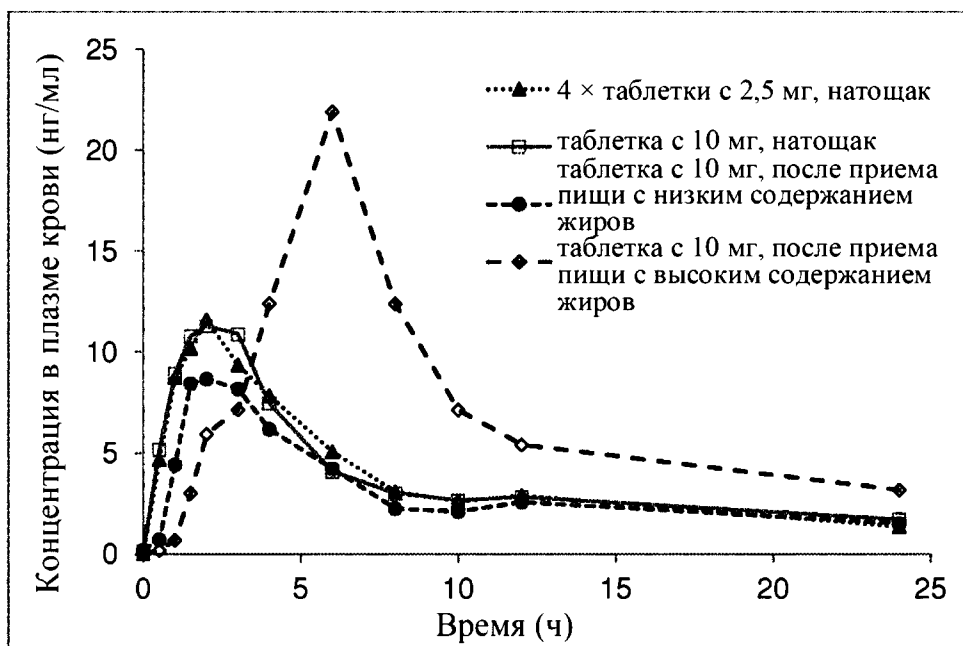
Фигура 4



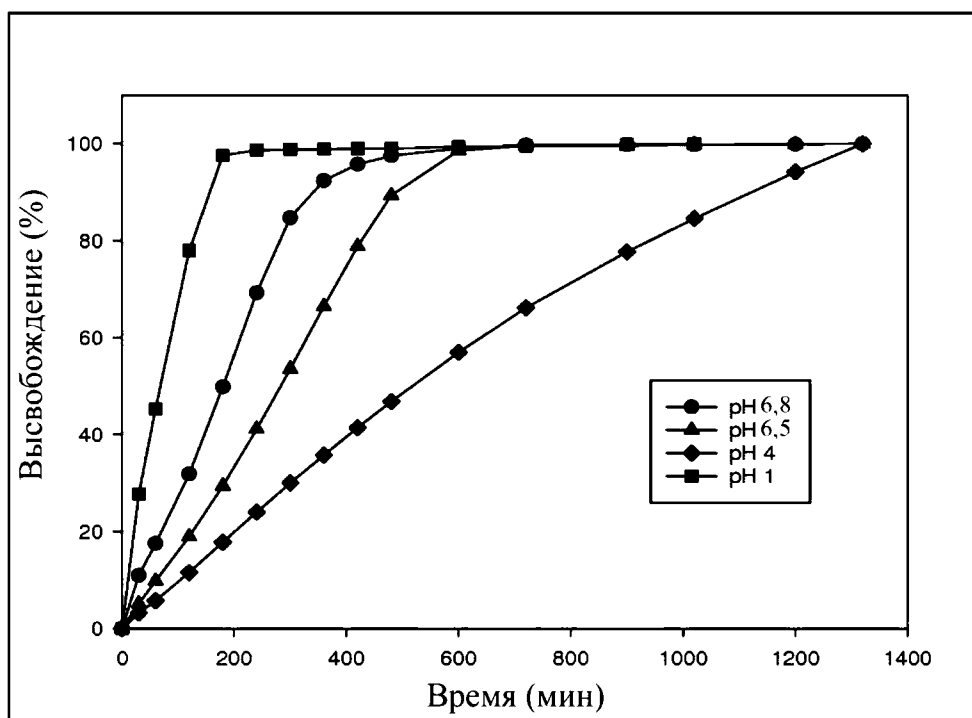
Фигура 5



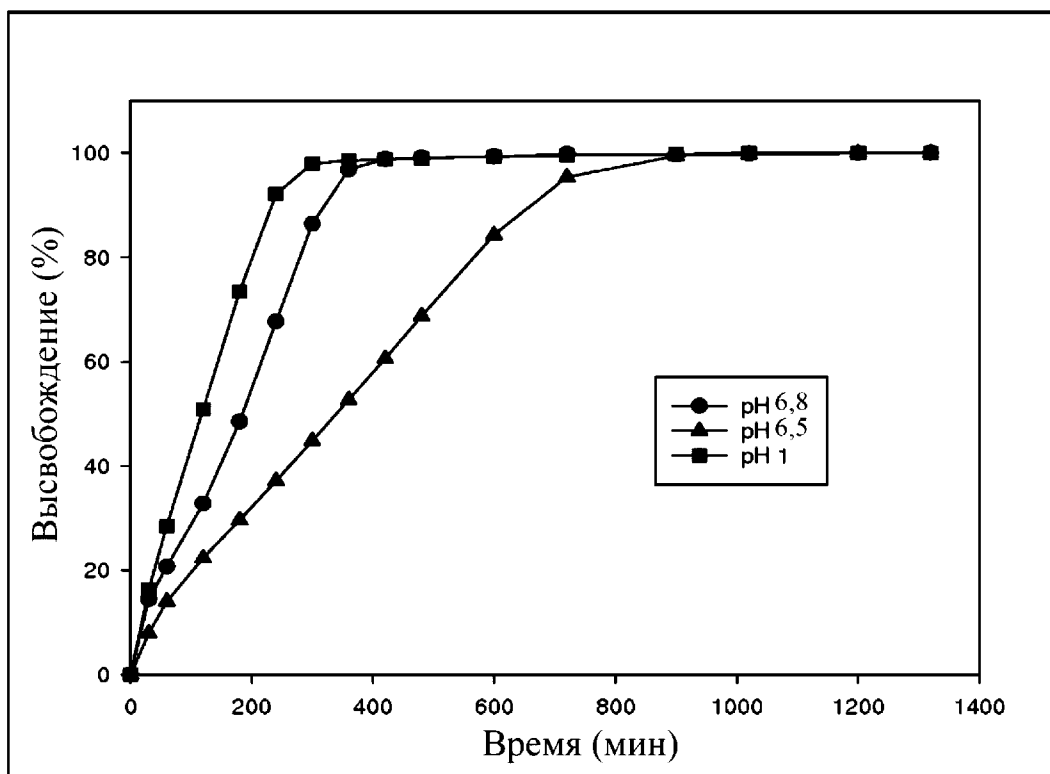
Фигура 6



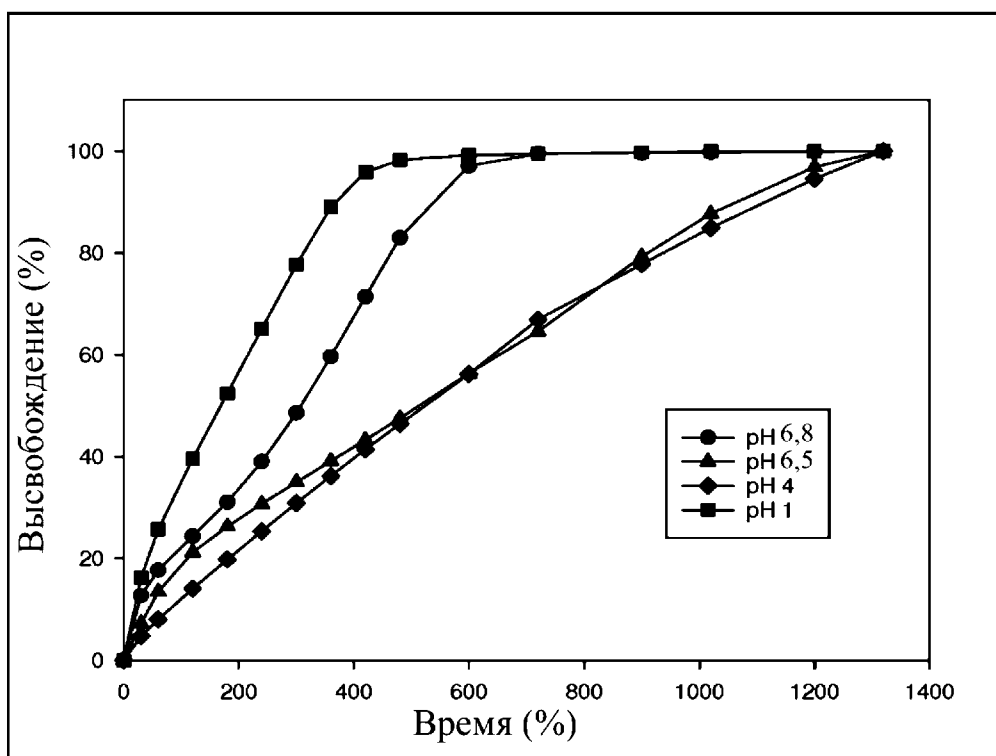
Фигура 7



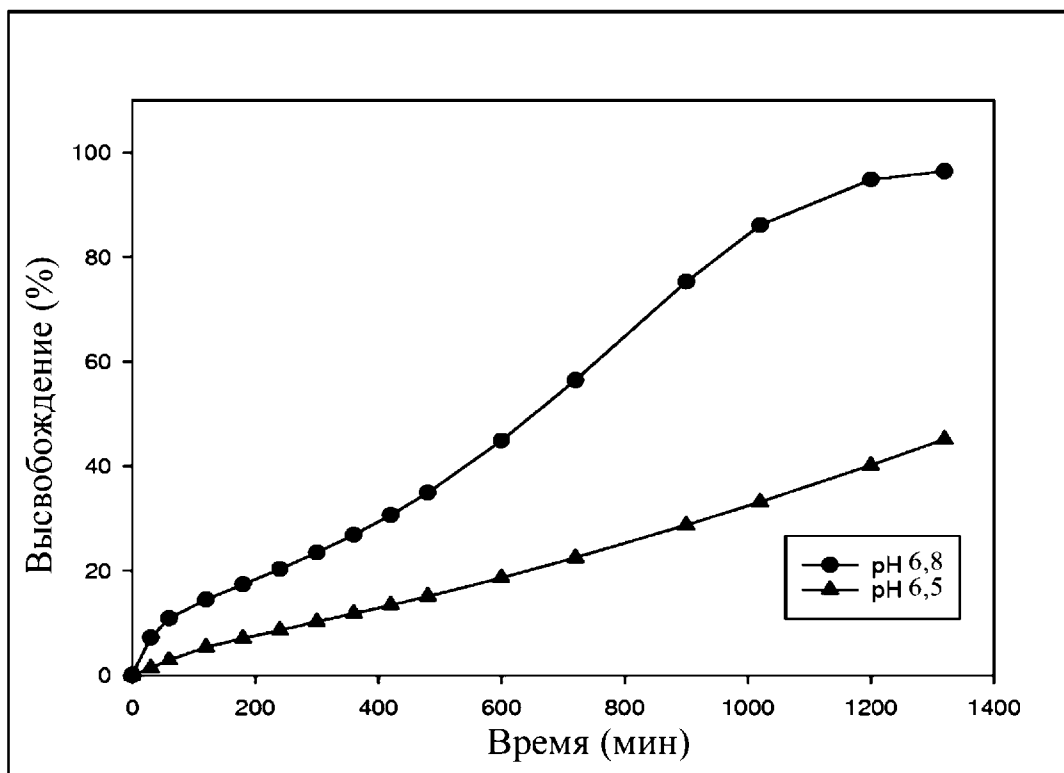
Фигура 8



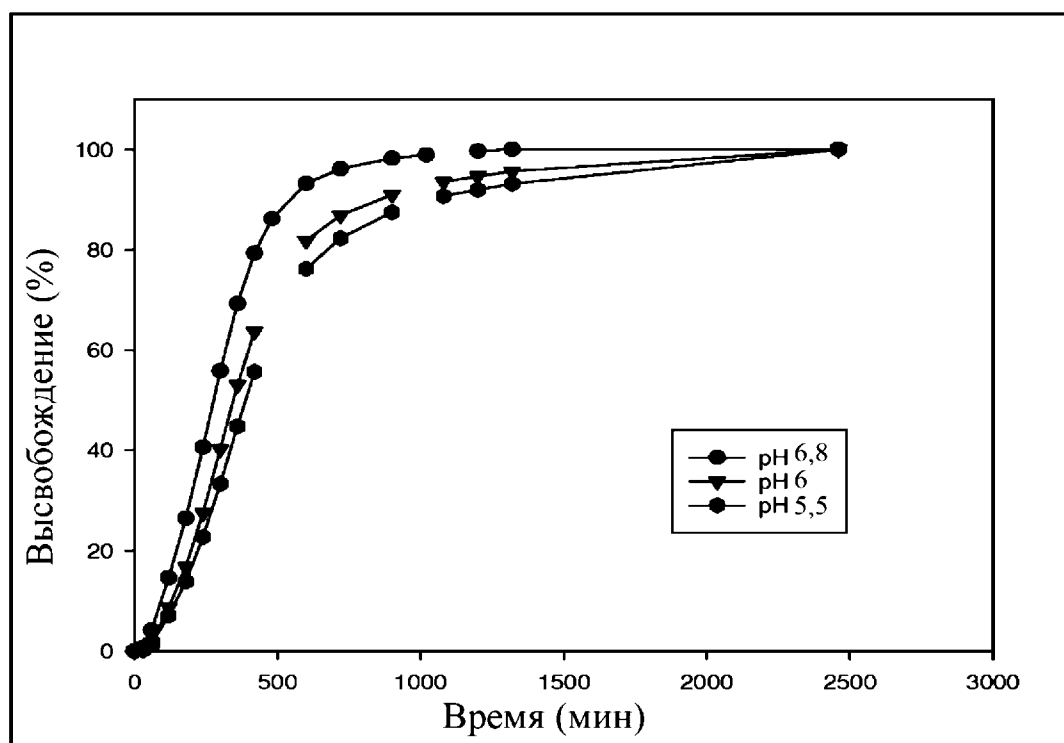
Фигура 9



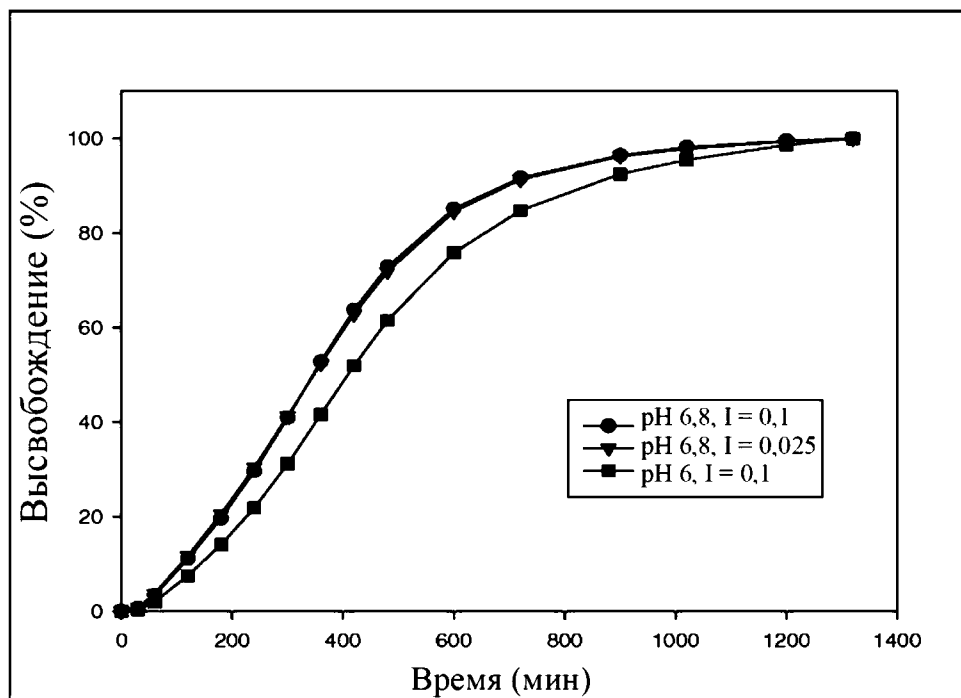
Фигура 10



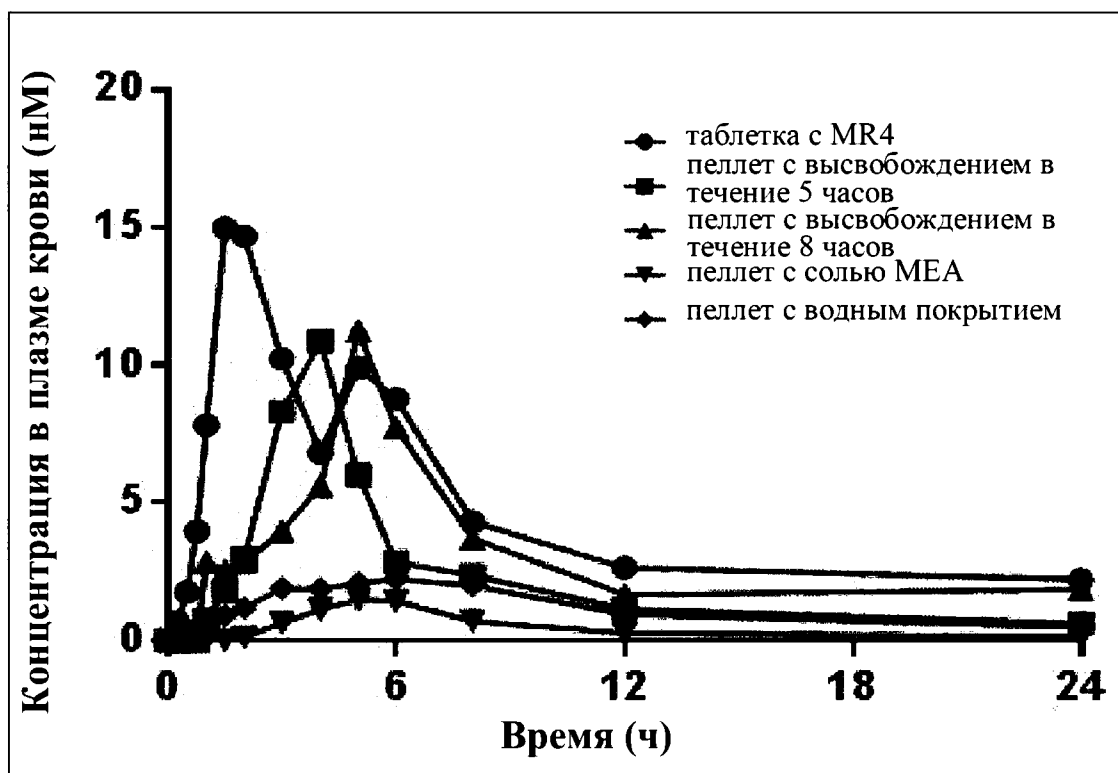
Фигура 11



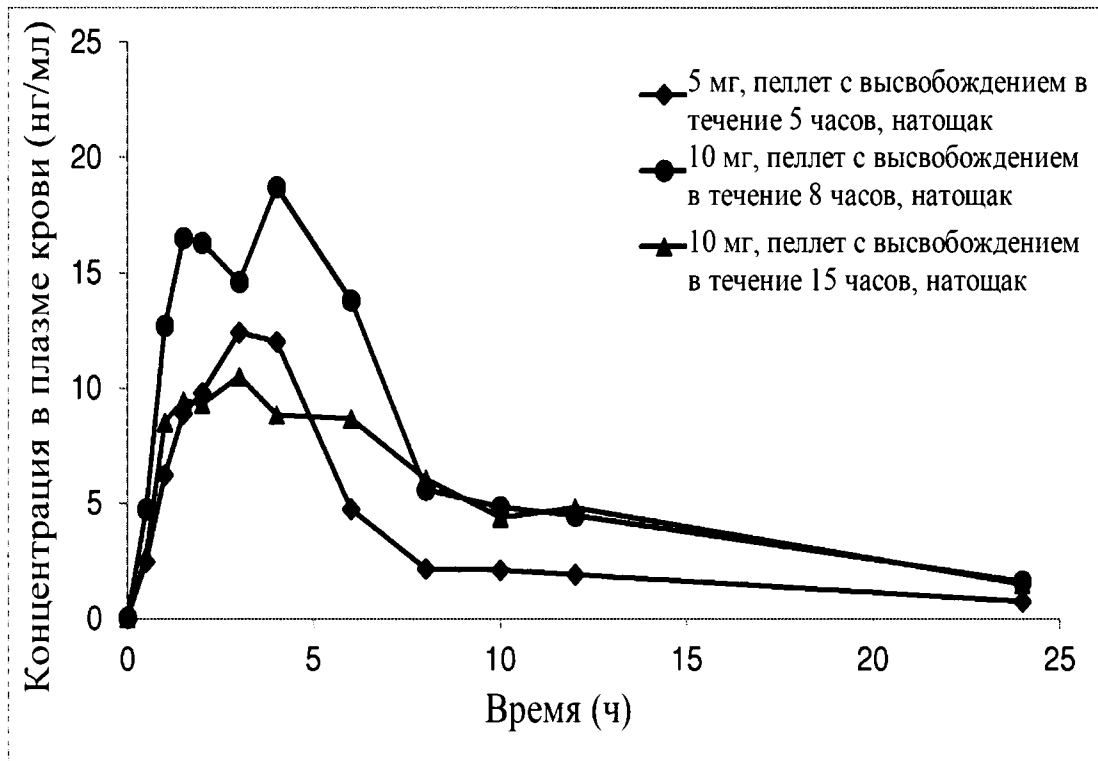
Фигура 12



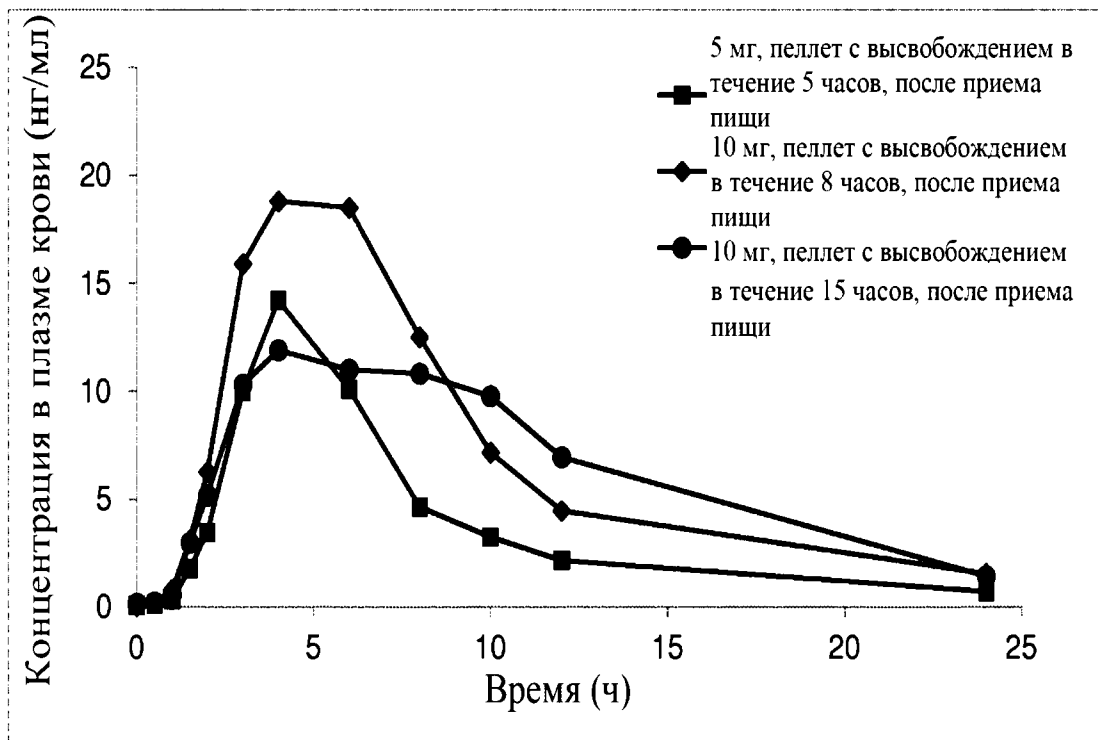
Фигура 13



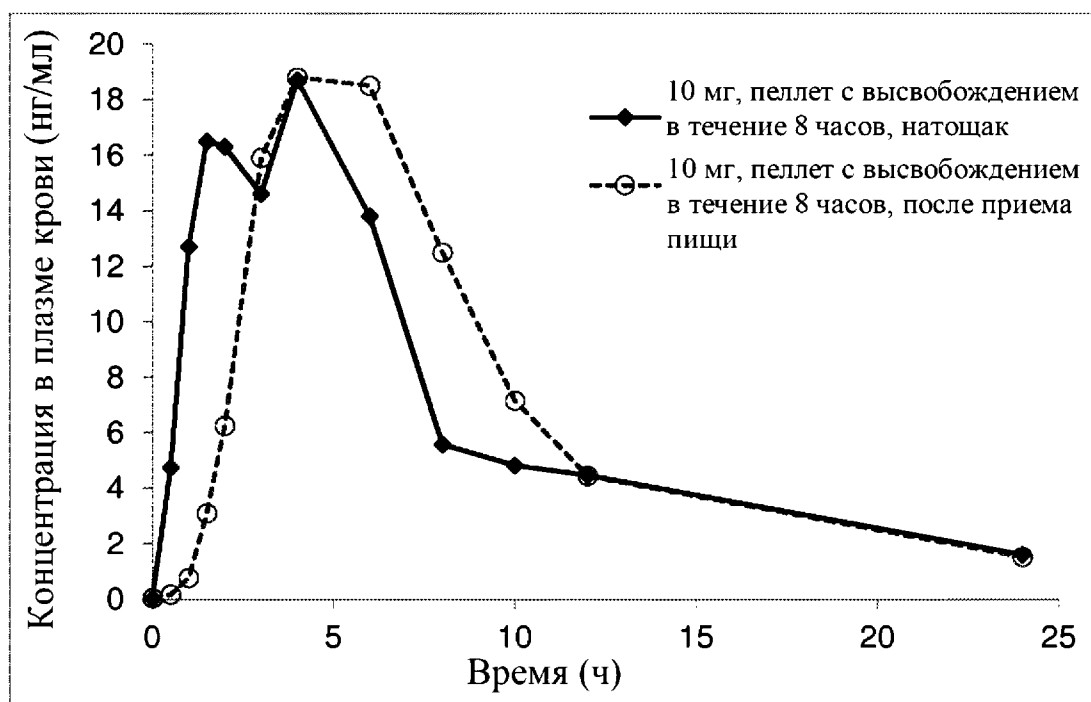
Фигура 14



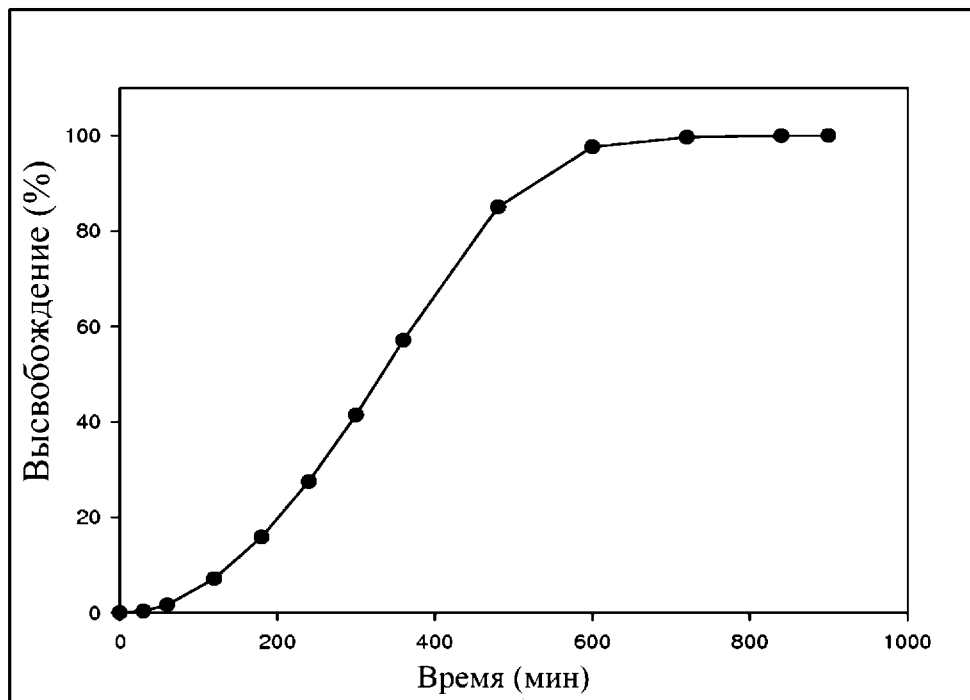
Фигура 15



Фигура 16



Фигура 17



Фигура 18

