

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391266** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.07.26

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.11.30

(54) **СТАБИЛЬНАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ,
СОДЕРЖАЩАЯ 1-(3-ЦИАНО-1-ИЗОПРОПИЛ-ИНДОЛ-5-ИЛ)ПИРАЗОЛ-4-
КАРБОНОВУЮ КИСЛОТУ**

(31) 10-2020-0166051

(32) 2020.12.01

(33) KR

(86) PCT/KR2021/017842

(87) WO 2022/119269 2022.06.09

(71) Заявитель:

ЭлДжи КЕМ, ЛТД. (KR)

(72) Изобретатель:

Ю Сок Чхоль, Ли Сун, Юн Дук Ил,
Парк Дзунгхонг, Сун Хиун Дзи (KR)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к стабильной композиции для перорального применения, содержащей 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пирозол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве АРІ. Стабильная композиция для перорального применения согласно настоящему изобретению, даже если она не содержит стабилизатор в качестве вспомогательного вещества, обладает характеристиками сохранения стабильности и не содержит стабилизатор, однако имеет повышенное содержание АРІ и, таким образом, может быть повышено удобство ее введения.

A1

202391266

202391266

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578119EA/071

СТАБИЛЬНАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ 1-(3-ЦИАНО-1-ИЗОПРОПИЛ-ИНДОЛ-5-ИЛ)ПИРАЗОЛ-4- КАРБОНОВУЮ КИСЛОТУ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

По настоящей заявке испрашивается приоритет на основании заявки на патент Кореи № 10-2020-0166051, поданной 1 декабря 2020 г., полное описание которой включено в настоящий документ посредством ссылки полностью.

Настоящее изобретение относится к композиции для перорального применения, которая содержит в качестве активного фармацевтического ингредиента (API) 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, применяемую в качестве ингибитора ксантиноксидазы, который может предотвращать отложение мочевой кислоты в организме, и не содержит стабилизатор, а также относится к способу ее получения.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

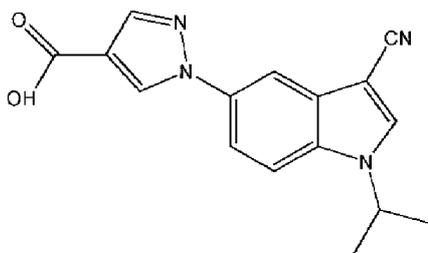
Ксантиноксидаза представляет собой фермент, который превращает гипоксантин в ксантин, а также превращает образовавшийся ксантин в мочевую кислоту. Известно, что в случае, когда в организме присутствует чрезмерное количество мочевой кислоты, это вызывает различные заболевания, включая подагру и тому подобное.

Подагра относится к состоянию, при котором кристаллы мочевой кислоты накапливаются в хрящах, связках и окружающих тканях суставов, вызывая сильное воспаление и боль, причем заболеваемость подагрой непрерывно растет в течение последних 40 лет.

Следовательно, вещества, ингибирующие активность ксантиноксидазы, могут эффективно лечить заболевания, связанные с ксантиноксидазой, такие как гиперурикемия, подагра, сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, высокое кровяное давление, диабет, заболевания почек, воспаления, заболевания суставов и воспалительные заболевания кишечника.

Между тем, что касается вещества, ингибирующего активность ксантиноксидазы, KR 10-1751325 (патентный документ 1) обеспечивает 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту, которая представляет собой соединение, имеющее структуру нижеприведенной формулы 1, а также способ получения соединения, а KR 10-1424013 (патентный документ 2) обеспечивает различные типы кристаллических форм, полученных с использованием различных растворителей, а также способ их получения.

[Формула 1]



В случае фармацевтических композиций, помимо АРІ, который представляет собой активный ингредиент, композиции обычно включают одно или несколько вспомогательных веществ, выбранных из разбавителя, разрыхлителя, стабилизатора, связующего вещества, смазывающего вещества и вещества, способствующего скольжению. Обычно, вспомогательные вещества, включенные в фармацевтическую композицию, должны представлять собой стабильные ингредиенты и не должны оказывать влияние на эффективность композиции, однако существует проблема со стабильностью самого АРІ, или образуется побочный продукт реакции между АРІ и конкретным вспомогательным веществом, или продукт реакции, который может возникнуть в зависимости от сочетания между вспомогательными веществами, может оказать влияние на стабильность композиции или гомогенность содержания АРІ. То есть во время процесса получения или хранения фармацевтической композиции могут возникать проблемы со стабильностью и гомогенностью содержания АРІ в зависимости от самого АРІ или продуктов распада или продуктов реакции, вызванных контактом или связыванием с АРІ и вспомогательными веществами.

Таким образом, в фармацевтической композиции является важным правильный выбор и сочетание вспомогательных веществ, подходящих для АРІ. Кроме того, поскольку типы этих вспомогательных веществ очень разнообразны и возможны различные сочетания, выбор конкретного вспомогательного вещества среди вспомогательных веществ и поиск подходящих сочетаний для разработки стабильной фармацевтической композиции является крайне сложной и трудоемкой стадией разработки лекарственного средства.

Поскольку отсутствуют данные о стабильности композиции для перорального применения, содержащей соединение формулы 1 в качестве АРІ, а в случае композиции для перорального применения обычным является длительное хранение в течение 1 года или дольше, существует потребность в улучшении обеспечения стабильности и гомогенности содержания АРІ композиции для перорального применения, содержащей соединение формулы 1 в качестве АРІ.

Документы предшествующего уровня техники

Патентные документы

1. КР 10-1751325 (21 июня 2017 г.) *Новые соединения, эффективные в качестве ингибиторов ксантиноксидазы, способ их получения и содержащая их фармацевтическая композиция* (Novel compounds effective as xanthine oxidase inhibitors, method for preparing the same, and pharmaceutical composition comprising the same)

2. КР 10-1424013 (22 июля 2014 г.), *Кристаллическая форма 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты и способ ее получения* (1-(3-cyano-1-isopropyl-indol-5-yl)pyrazole-4-carboxyl acid crystalline form and the producing method thereof)

Раскрытие изобретения

Техническая задача

Соответственно, авторы настоящего изобретения провели различные исследования для решения вышеуказанных задач и в результате посредством тестов на стабильность с различными вспомогательными веществами обнаружили, что применение 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в качестве АРІ не обеспечивает образование продуктов распада или продуктов реакции в зависимости от контакта или связывания со вспомогательными веществами, и определили композицию для перорального применения, которая не содержит стабилизатор во вспомогательных веществах, а также обладает стабильным эффектом при любом сочетании вспомогательных веществ, осуществляя, таким образом, настоящее изобретение.

Таким образом, целью настоящего изобретения является обеспечение стабильной композиции для перорального применения, которая содержит АРІ, представляющий собой 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль; и вспомогательные вещества, но не включает отдельный стабилизатор в числе вспомогательных веществ, а также является обеспечение способа его получения.

Решение технической задачи

Настоящее изобретение относится к стабильной композиции для перорального применения, которая содержит АРІ, представляющий собой 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, а также вспомогательные вещества, но не содержит отдельный стабилизатор в числе вспомогательных веществ.

Настоящее изобретение относится к стабильной композиции для перорального применения, которая содержит АРІ, представляющий собой 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, в количестве 20% по массе или больше и 60% по массе или меньше относительно всей композиции для перорального применения; и не содержит стабилизатор.

Композиция для перорального применения по настоящему изобретению содержит разбавитель, разрыхлитель, связующее вещество, вещество, способствующее скольжению, и смазывающее вещество в качестве вспомогательных веществ в дополнение к 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоте или ее фармацевтически приемлемой соли в качестве АРІ, но не содержит стабилизатор.

Композиция для перорального применения по настоящему изобретению применяется для лечения или профилактики заболеваний, связанных с ксантиноксидазой,

выбранных из группы, состоящей из гиперурикемии, подагры, сердечной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваний, высокого кровяного давления, диабета, заболеваний почек, воспаления, заболеваний суставов, и воспалительных заболеваний кишечника.

Положительные эффекты изобретения

Композиция для перорального применения, содержащая 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API) по настоящему изобретению, может сохранять или повышать стабильность и гомогенность содержания API даже в любом сочетании со вспомогательными веществами, не содержащими стабилизатор в числе вспомогательных веществ.

Соответственно, композиция для перорального применения по настоящему изобретению обеспечивает превосходную стабильность при хранении независимо от условий хранения без включения стабилизатора в числе вспомогательных веществ.

Кроме того, композиция для перорального применения по настоящему изобретению имеет высокое содержание 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, которая представляет собой API, не содержит стабилизатор, и, таким образом, не только является экономически эффективной, но и может повысить удобство ее введения.

Лучший вариант осуществления изобретения

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно.

Все технические термины, используемые в настоящем изобретении, если не указано иное, используются в том же значении, которое обычно понимается специалистами в смежной области настоящего изобретения. Кроме того, хотя в настоящем документе описаны предпочтительные способы и образцы, аналогичные или эквивалентные способы также включены в объем настоящего изобретения. Раскрытие всех публикаций, включенных в настоящий документ посредством ссылки включено таким образом в качестве ссылки полностью.

Авторы настоящего изобретения продолжили исследования пероральных композиций, которые поддерживают стабильность API, различными методами с целью разработать стабильную композицию для перорального применения, содержащую 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве API и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, и в результате была разработана композиция для перорального применения с превосходной стабильностью даже без включения стабилизатора в состав композиции при сохранении стабильности и гомогенности содержания API и в любом сочетании со вспомогательными веществами.

В данном случае, поскольку стабилизатор, который должен содержаться в композиции для перорального применения, не содержится, содержание API может быть увеличено, что обеспечит получение композиции для перорального применения с

высоким содержанием с повышенным удобством введения без увеличения размера композиции для перорального применения. И также обеспечивает дополнительный эффект экономичности по сравнению с композицией, содержащей другие стабилизаторы.

Следовательно, настоящее изобретение обеспечивает композицию для перорального применения с высоким содержанием API 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, но не содержащую стабилизатор в составе вспомогательных веществ.

Используемый в настоящем документе термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к солевой форме соединения, которая не вызывает серьезную болезненную чувствительность организма, в который вводят соединение, и не ухудшает биологическую активность и физические свойства соединения. 1-(3-Циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота, которая представляет собой API, содержащийся в композиции для перорального применения по настоящему изобретению, может быть превращена в свою соль обычными способами.

Специалистам в области фармацевтики общеизвестно, что в композиции для перорального применения при контакте API со вспомогательными веществами, в частности с разрыхлителями, могут образовываться продукты распада или продукты реакции API, что снижает стабильность композиции, и, соответственно, содержание API может быть уменьшено. Таким образом, специалистам в области фармацевтики общеизвестно, что для повышения стабильности API для поддержания гомогенности содержания API стабилизатор, который представляет собой любую фармацевтически приемлемую добавку (вспомогательные вещества), содержащуюся в композиции для ингибирования образования продуктов распада, которые могут образовываться при смешивании API и контакте с добавками, такими как вспомогательные вещества.

Согласно настоящему изобретению с целью ингибирования образования продуктов распада или продуктов реакции при контакте 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, которая представляет собой API, со вспомогательными веществами и, таким образом, обеспечения стабильности при пероральном введении, было проведено исследование композиций для перорального применения, содержащих различные вспомогательные вещества и их сочетания.

В результате было подтверждено, что даже если стабилизатор не включен в качестве вспомогательного вещества, можно обеспечить стабильность при пероральном введении и в то же время обеспечить гомогенность содержания API в результате подавления образования продуктов распада или продуктов реакции API, которые могут происходить в процессе получения или хранения композиции, и была разработана композиция для перорального применения с превосходной стабильностью без включения стабилизатора.

Следовательно, согласно одному аспекту настоящего изобретения предусмотрена композиция для перорального применения i), содержащая 1-(3-циано-1-изопропил-индол-

5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве API, но ii) не содержащая стабилизатор в качестве вспомогательного вещества.

Используемый в настоящем документе термин “стабилизация” означает предотвращение любых изменений API путем повышения стабильности API и включает подавление продукции родственных веществ (продуктов распада или продуктов реакции), которые могут возникать в процессе получения композиции. Таким образом, композиция для перорального применения по настоящему изобретению является стабильной и/или демонстрирует улучшенную стабильность по сравнению с другими композициями для перорального применения.

Используемые в настоящем изобретении термины “стабильность”, “стабильный” и их варианты означают, что API в количестве 90% по массе или больше относительно общей массы API в композиции сохраняется без распада в течение 6 месяцев в условиях испытаний, соответствующих температуре 40°C и относительной влажности 75%, или сохраняется без распада в течение 12 дней в условиях испытаний, соответствующих температуре 80°C и относительной влажности 75%, или сохраняется без распада в течение 12 дней в условиях испытаний, соответствующих температуре 80°C и относительной влажности 75%, или сохраняется без распада в течение 1 года в условиях испытаний, соответствующих температуре 25°C и относительной влажности 60%. В настоящее время содержание API, измеренное после хранения в определенных условиях и в течение определенного периода времени, на основе исходного содержания API в композиции, называется “остаточным содержанием”. Согласно различным вариантам осуществления это означает, что API, например, 90% по массе или больше, 92% по массе или больше, 94% по массе или больше, 95% по массе или больше, 96% по массе или больше, 97% по массе или больше, 98% по массе или больше, 99% по массе или больше, или 99,5% по массе или больше сохраняется без распада в указанных выше условиях. Стабильность соединения, композиции и т.д. может быть определена в пределах возможностей специалиста в данной области методами, обычно применяемыми в данной области. Например, количество API или соединения можно определить любым подходящим методом, например методом ВЭЖХ.

Распад представляет собой химический процесс, состоящий из одной или нескольких реакций, таких как окисление, восстановление или гидролиз, которые при распаде вещества вызывают химическое изменение с образованием одного или нескольких новых соединений. Такие новые соединения или примеси могут обеспечить уменьшенные и/или переменные количества API в данной композиции, тем самым снижая ее эффективность и проявляя нежелательные и/или вредные побочные эффекты для пациента.

Термин “примесь” в настоящем изобретении означает любое новое соединение, которое присутствует в композиции и/или композиции в количестве меньше, чем 10% по массе, меньше, чем 5% по массе, меньше, чем 3% по массе, меньше, чем 1% по массе или меньше, чем 0,5% по массе относительно API. Таким образом, величина изменения

общего содержания примесей в композиции в условиях и периоде времени, представленных в настоящем документе, также может указывать на стабильную композицию, что можно определить подходящим методом, например методом ВЭЖХ.

Кроме того, стабильность можно тестировать в различных других условиях тестирования, включая, например,

- условия тестирования, соответствующие температуре 25°C и относительной влажности 75% (условия комнатной температуры), через год,
- условия тестирования, соответствующие температуре 40°C и относительной влажности 75% (условия ускоренной деградации), через 6 месяцев, или
- условия тестирования, соответствующие температуре 80°C и относительной влажности 75% (крайне неблагоприятные условия), через 12 дней.

Также стабильность можно определить по внешнему виду. Используемый в настоящем документе термин “визуальная стабильность” и его варианты означают незначительные изменения цвета, целостности (например, неразрушимость), формы и/или размера композиции.

Используемые в настоящем документе термины “повышенная стабильность”, “улучшенная стабильность” и их варианты означают, что степень распада одного или нескольких API в данной композиции и/или увеличение содержания примесей в данной композиции меньше, чем увеличение в примесях в композиции, подвергнутой воздействию условий тестирования.

Было подтверждено, что в случае композиции для перорального применения по настоящему изобретению при проведении тестирования на пластичность в крайне неблагоприятных условиях, соответствующих 80°C, даже если стабилизатор не включен, остаточное содержание API сохраняется на уровне 99,5% по массе или больше по сравнению с общей массой API при измерении через 12 дней, и даже в условиях, соответствующих 25°C и относительной влажности 75%, даже если стабилизатор не включен, остаточное содержание API сохраняется на уровне 99,5% по массе или больше по сравнению с общей массой API при измерении через один год хранения, а также отсутствовали существенные изменения цвета, формы, размера и т.д. композиции, и, таким образом, композиция обладала превосходной стабильностью.

Согласно настоящему изобретению композиция для перорального применения дополнительно содержит одно или несколько вспомогательных веществ, выбранных из фармацевтически приемлемого разбавителя, разрыхлителя, связующего вещества, вещества, способствующего скольжению и смазывающего вещества в качестве вспомогательного вещества.

Разбавитель, разрыхлитель, связующее вещество, вещество, способствующее скольжению и смазывающее вещество могут представлять собой любое вспомогательное вещество, которое, как известно, обычно применяется в данной области. Разбавитель может применяться в количестве от 30 до 50% по массе, от 40 до 50% по массе или от 40 до 45% по массе в расчете на общую массу композиции для перорального применения.

Разрыхлитель может применяться в количестве от 1 до 30% по массе, от 1 до 20% по массе, от 1 до 10% по массе или от 1 до 5% по массе в расчете на общую массу композиции для перорального применения. Связующее вещество может применяться в количестве от 1 до 30% по массе, от 1 до 20% по массе, от 1 до 10% по массе или от 1 до 5% по массе в расчете на общую массу композиции для перорального применения. Вещество, применимое к скольжению, может применяться в количестве от 0,1 до 10% по массе, от 0,3 до 5% по массе или от 0,5 до 4% по массе в расчете на общую массу композиции для перорального применения. Смазывающее вещество может применяться в количестве от 0,1 до 10% по массе, от 0,3 до 5% по массе или от 0,5 до 4% по массе в расчете на общую массу композиции для перорального применения.

Например, разбавитель может быть выбран из группы, состоящей, но ими не ограничиваясь, из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, безводной лактозы, лактозы, крахмала, маннита, карбоксиметилцеллюлозы, сорбита и их сочетаний. Разрыхлитель может быть выбран из группы, состоящей, но ими не ограничиваясь, из низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, кросповидона, кроскармеллозы натрия, крахмалгликолята натрия, F-melt® и их сочетаний. Связующее вещество может быть выбрано из группы, состоящей, но ими не ограничиваясь, из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гипромеллозы, поливинилуксусной кислоты, повидона, поливинилпирролидона, коповидона, макрогола, лаурилсульфата натрия, легкой безводной кремниевой кислоты, синтетического силиката алюминия, силиката кальция или производных силикатов, таких как метасиликат-алюминат магния, фосфата, такого как гидрофосфат кальция, карбоната, такого как карбонат кальция, прежелатинизированного крахмала, камедей, таких как аравийская камедь, желатина, производных целлюлозы, таких как этилцеллюлоза, и их смесей. Вещество, способствующее скольжению, может быть выбрано из группы, состоящей, но ими не ограничиваясь, из коллоидного диоксида кремния, гидратированного диоксида кремния и их сочетаний. Смазывающее вещество может быть выбрано из группы, состоящей, но ими не ограничиваясь, из стеарата магния, диоксида кремния, талька, легкой безводной кремниевой кислоты, стеарилфумарата натрия и их сочетаний.

Согласно одному варианту осуществления 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота в качестве API в композиции для перорального применения может содержаться в форме кристаллических гранул. Согласно одному из примеров кристаллические гранулы 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты могут быть получены обычным способом получения кристаллических гранул.

Композицию для перорального применения можно вводить один раз в день и принимать ежедневно.

Содержание API, содержащихся в композиции для перорального применения, может составлять от 20 до 70% по массе, от 20 до 60% по массе, от 20 до 50% по массе, от 20 до 45% по массе, от 30 до 70% по массе, от 30 до 60% по массе, от 30 до 50% по массе,

от 30 до 45% по массе, от 40 до 70% по массе, от 40 до 60% по массе, от 40 до 50% по массе или от 40 до 45% по массе в пересчете на общую массу композиции для перорального применения.

Кроме того, API может содержаться в диапазоне, например, от 50 мг до 500 мг, от 50 мг до 400 мг, от 50 мг до 300 мг, от 50 мг до 200 мг, от 50 мг до 100 мг, от 100 мг до 500 мг, от 100 мг до 400 мг, от 100 мг до 300 мг, от 100 мг до 200 мг, от 200 мг до 500 мг, от 200 мг до 400 мг, от 200 мг до 300 мг, от 300 мг до 500 мг или от 300 мг до 400 мг на единицу композиции.

Кроме того, API может содержаться в количестве 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг или 455 мг на единицу композиции.

Настоящее изобретение относится к способу получения композиции для перорального применения, включающий стадии смешивания API, выбранного из 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, и вспомогательных веществ, представляющих собой разбавитель, разрыхлитель, связующее вещество, вещество, способствующее скольжению и смазывающее вещество, не включающей стабилизатор; а также к получению смеси.

Композиция для перорального применения может быть получена в соответствии с любым способом получения, известным в данной области, и таблетка, которая является одной из форм композиции для перорального применения, также может быть получена в соответствии с любым способом получения таблетки, известным в данной области.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболеваний, связанных с ксантинооксидазой человека, с применением композиции для перорального применения, содержащей 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или его фармацевтически приемлемая соль в качестве API.

Используемый в настоящем изобретении термин “заболевания, связанные с ксантинооксидазой человека” относится к заболеваниям, которые можно лечить или предотвращать путем ингибирования ксантинооксидазы человека, и они могут представлять собой, но ими не ограничиваясь, например, гиперурикемию, подагру, сердечную недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, кровяное давление, диабет, связанные с диабетом осложнения, заболевания почек, воспаление, заболевания суставов, воспалительное заболевание кишечника и т.п. Примерами осложнений, связанных с диабетом, могут быть гиперлипидемия, атеросклероз, ожирение, высокое кровяное давление, ретинопатия, почечная недостаточность и т.п.

Термин “лечение” означает остановку или задержку прогрессирования заболевания при применении у субъекта, проявляющего симптомы заболевания, а термин “профилактика/предотвращение” означает остановку или сдерживание развития симптомов заболевания при применении у субъекта, у которого не проявляются симптомы заболевания, но имеет высокий риск развития заболевания.

Если не указано иное, следует учесть, что все числовые значения, используемые в описании и формуле изобретения, независимо от того, указаны они или нет, могут быть преобразованы во всех случаях термином “приблизительно”. Также следует учесть, что точные числовые значения, используемые в описании и формуле изобретения, формируют дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения. Были предприняты усилия для обеспечения точности числовых значений, раскрытых в примерах. Однако все измеренные значения могут по существу содержать определенные значения ошибок, полученные из стандартных отклонений, измеренных соответствующими методами измерения.

Пример и экспериментальный пример

Далее один или несколько конкретных вариантов осуществления будут описаны более подробно посредством следующих примеров, а также экспериментальных примеров. Однако эти примеры предназначены только для иллюстрации вариантов осуществления, и объем настоящего изобретения ими не ограничивается.

Экспериментальный пример 1. Анализ стабильности при смешивании API, 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты с каждым вспомогательным веществом.

Как показано в таблице 1 ниже, после получения смеси путем смешивания API, 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты с различными типами вспомогательных веществ, таких как микрокристаллическая целлюлоза, остаточное содержание API на начальной стадии и через 1, 2 и 3 месяца хранения соответственно в условиях ускоренной деградации (при 40°C, относительной влажности 75%) измеряли методом анализа и процесса, описанных ниже. В таблице 1 указано только остаточное содержание на начальной стадии и через 3 месяца хранения.

Таблица 1:

Вещество	Функция	Ингредиент	Соотношение API:Вспомогательное вещество (масса/масса)	Первоначально (%)	3 месяца (%)
Сравнительный пример 1	API	1-(3-Циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота	1:0	98,7	98,7
Пример 1	Разбавитель	Микрокристаллическая целлюлоза (MCC101)	1:1	98,8	98,6

Пример 2	Разбавитель	Моногидрат лактозы	1:1	98,7	98,6
Пример 3	Разбавитель	Безводная лактоза	1:1	98,8	98,6
Пример 4	Разбавитель	Прежелатинизированный крахмал (Starch 1500®)	1:1	98,8	98,6
Пример 5	Разрыхлитель	Крахмалгликолят натрия (EXPLOTAP®)	1:1	98,7	98,6
Пример 6	Разрыхлитель	кроскармеллоза натрия; (AcDisol®)	1:1	98,8	98,7
Пример 7	Разрыхлитель	Кросповидон	1:1	98,8	98,6
Пример 8	Разрыхлитель	Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (L-НПС)	1:1	98,8	98,6
Пример 9	Связующее вещество	Повидон (PVP K-30)	1:1	98,7	98,5
Пример 10	Связующее вещество	Гипромеллоза (HPMC)	1:1	98,7	98,5
Пример 11	Вещество, способствующее скольжению	Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	1:1	98,7	98,5
Пример 12	Вещество, способствующее скольжению	Гидратированный диоксид кремния	1:1	98,7	98,5
Пример 13	Вещество, способствующее скольжению	Тальк	1:1	98,8	98,5
Пример 14	Смазывающее вещество	Стеарат магния	1:1	98,7	98,6
Пример 15	Смазывающее вещество	Стеарилфумарат натрия (Pruv®)	1:1	98,8	98,2

<Метод и процесс анализа>

Условия анализа ВЭЖХ следующие:

Колонка: Inertsil ODS-2 (4,6 × 150 мм 5 мкм, GL Science)

Детектор: 254 нм, УФ

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Объем вводимой пробы: 5 мкл

Температура колонки: 40 °С

Элюент

А: ацетонитрил/очищенная вода/TFA (трифторуксусная кислота)=40/60/0,1 (об./об./об.)

В: ацетонитрил/очищенная вода/TFA=80/20/0,1 (об./об./об.)

Таблица 2: Таблица градиентов

Время (мин)	А (%)	В (%)
Первоначально	100	0
9	100	0
15	0	100
20	100	0
30	100	0

В соответствии с результатами анализа стабильности из таблице 1 видно, что в случае, когда 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота хранится в условиях ускоренной дегградации, сохраняется отличная стабильность даже через 3 месяца (сравнительный пример 1). Кроме того, видно, что даже в случае, когда 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота смешивается с различными вспомогательными веществами и хранится в условиях ускоренной дегградации, она обладает отличной стабильностью, аналогично только 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоте без вспомогательных веществ (примеры 1-15).

Экспериментальный пример 2. Анализ стабильности таблеток, полученных путем смешивания и таблетирования 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, которая представляет собой API, с каждым вспомогательным веществом.

Как показано в таблице 3 ниже, 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту, которая представляет собой API, смешивали с различными типами вспомогательных веществ, таких как микрокристаллическая целлюлоза, и затем окончательно таблетировали с использованием таблеточной машины для получения таблеток для перорального применения (таблеток без покрытия) в соответствии со сравнительным примером 2 и примерам 16-27.

В каждой из полученных таблеток для перорального применения остаточное содержание API измеряли посредством методов и процессов, описанных выше, на

начальной стадии хранения в крайне неблагоприятных условиях (при 80°C, относительной влажности 75%) и через 12 дней в крайне неблагоприятных условиях.

Таблица 3:

Вещество	Функция	Ингредиент	Соотношение API:Вспомогательные вещества (масса/масса)	Первоначально (%)	12 дней (%)
Сравнительный пример 2	API	1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота	1:0	99,80	99,80
Пример 16	Разбавитель	Микрокристаллическая целлюлоза (MCC101)	1:1	99,79	99,8
Пример 17	Разбавитель	Лактозы моногидрат	1:1	99,78	99,79
Пример 18	Разбавитель	Прежелатинизированный крахмал (Starch 1500®)	1:1	99,78	99,78
Пример 19	Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия (AcDisol®)	1:10	99,81	99,78
Пример 20	Разрыхлитель	Крахмалгликолят натрия (EXPLOTAB®)	1:10	99,80	99,78
Пример 21	Разрыхлитель	Кросповидон	1:10	99,81	99,78
Пример 22	Связующее вещество	Коповидон	1:10	99,81	99,78
Пример 23	Связующее вещество	Гидроксипропил целлюлоза (HPC-L)	1:10	99,79	99,8
Пример 24	Связующее	Гипромеллоза	1:10	99,78	99,79

	вещество	(НРМС)			
Пример 25	Связующее вещество	Сукцинат ацетата гипромеллозы (НРМСАС)	1:10	99, 78	99, 78
Пример 26	Связующее вещество	Повидон (ПВП К-30)	1:10	99, 8	99, 79
Пример 27	Смазывающее вещество	Стеарат магния	1:10	98, 79	99, 8

В соответствии с результатами анализа стабильности, из таблице 3 видно, что при хранении таблетки, содержащей только 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту в крайне неблагоприятных условиях, таблетка демонстрирует превосходную стабильность даже через 12 дней (Сравнительный пример 2). Кроме того, видно, что даже в случае, когда таблетки, полученные путем смешивания различных видов вспомогательных веществ с 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислотой, хранятся в крайне неблагоприятных условиях, таблетки показывают превосходную стабильность, аналогично только 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоте без вспомогательных веществ (примеры 16-27).

Было подтверждено, что с точки зрения внешнего вида отсутствуют существенные изменения в цвете, форме, размере и т.д. таблетки, и таблетка имеет превосходную стабильность.

Экспериментальный пример 3: Анализ стабильности смесей 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, представляющей собой АРІ, со вспомогательными веществами

Как показано в таблице 4 ниже, 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту, которая представляет собой АРІ, смешивали с различными типами вспомогательных веществ, таких как микрокристаллическая целлюлоза, с получением смеси примеров 28-47.

В отношении каждой из полученных смесей определяли остаточное содержание АРІ описанными выше методами и процессами на начальной стадии хранения в крайне неблагоприятных условиях (при 80°C, относительной влажности 75%) и через 12 дней в крайне неблагоприятных условиях.

Таблица 4:

Вещество	Функция	Ингредиент	Соотношение АРІ:вспомогат ельные вещества (масса/масса)	Первоначальн о (%)	12 дней (%)

Пример 28	Разбавитель	Маннитол	1:1	99, 90	99, 91
Пример 29	Разбавитель	Двухосновный фосфат кальция, дигидрат	1:1	99, 90	99, 87
Пример 30	Разбавитель	Двухосновный фосфат кальция, безводный	1:1	99, 90	99, 89
Пример 31	Разбавитель	силицированный крахмал; (StarTab®)	1:1	99, 90	99, 89
Пример 32	Разбавитель	Порошкообразная целлюлоза	1:1	99, 90	99, 91
Пример 33	Разрыхлитель	Альгиновая кислота	1:1	99, 90	99, 88
Пример 34	Разрыхлитель	Карбоксиметилцеллюлоза кальция	1:1	99, 90	99, 91
Пример 35	Связующее вещество	Карбоксиметилцеллюлоза натрия	1:1	99, 90	99, 92
Пример 36	Связующее вещество	Желатин	1:1	99, 90	99, 88
Пример 37	Смазывающее вещество	Глицерилбегенат	1:1	99, 90	99, 85
Пример 38	Смазывающее вещество	Глицерил пальмитостеарат	1:1	99, 90	99, 86
Пример 39	Смазывающее вещество	Стеариновая кислота	1:1	99, 90	99, 86
Пример 40	Смазывающее вещество	Растительное масло, гидрогенизированное	1:1	99, 90	99, 87
Пример 41	Смазывающее вещество	Стеарат цинка	1:1	99, 90	99, 85
Пример 42	Смазывающее вещество	Стеарат кальция	1:1	99, 90	99, 91
Пример 43	Покровное	Фталат гидроксипропилм	1:1	99, 90	99, 83

	вещество	етилцеллюлозы (HPMCP)			
Пример 44	Покровное вещество	Полиметакрилаты (Eudragit® E PO)	1:1	99, 90	99, 81
Пример 45	Покровное вещество	Полиметакрилаты (Eudragit® L 100)	1:1	99, 90	99, 84
Пример 46	Покровное вещество	Opadry II®	1:1	99, 89	99, 85
Пример 47	Покровное вещество	Opadry QX®	1:1	99, 90	99, 84

Согласно результатам анализа стабильности, из таблицы 4 видно, что даже при смешивании 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты с различными видами вспомогательных веществ и хранения в крайне неблагоприятных условиях, API распадается не значительно, а исходное остаточное содержание практически сохраняется, аналогично результату анализа в условиях ускоренной деградации (пример 28-47).

Экспериментальный пример 4: Анализ стабильности таблеток, содержащих 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту, которая представляет собой API, а также каждое вспомогательное вещество

В случае, когда смеси API и вспомогательного вещества, такого как разбавитель, разрыхлитель, связующее вещество, придадут форму перорально таблетки, которую можно вводить, даже если каждый из API и отдельный компонент вспомогательного вещества стабилен в исходном состоянии при получении лекарственной формы, API смешивается со вспомогательным веществом или контактирует с ним, и, таким образом, могут возникать проблемы со стабильностью, такие как образование продуктов распада API. Соответственно, для подтверждения этого получали пероральные таблетки с сочетанием API и различных вспомогательных веществ и анализировали стабильность (масса одной таблетки составляет 220 мг, а соотношение содержания каждого из компонентов, представленных в таблице 5, указано в расчете на одну таблетку (220 мг)).

Как показано в таблице 5 ниже, 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту, которая представляет собой API, смешивали с различными типами вспомогательных веществ, таких как микрокристаллическая целлюлоза, а затем окончательно таблетировали с использованием таблеточной машины для получения таблеток для перорального применения из примеров 48-51.

В полученных таблетках определяли остаточное содержание API посредством методов и процессов, описанных выше, на начальной стадии хранения и через 12 дней в крайне неблагоприятных условиях (80°C, 75% относительной реакции) соответственно или на начальной стадии хранения, после хранения в течение 3 месяцев и 6 месяцев в

условиях ускоренной деградации ($40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\%\pm 5\%$ относительной влажности), соответственно, или на начальной стадии хранения, после длительного хранения в течение 1 года и 2 лет и дольше при комнатной температуре ($25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, $60\%\pm 5\%$ относительной среды) соответственно.

Таблица 5:

Функция	Ингредиент	Пример 48	Пример 49	Пример 50	Пример 51
API	1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота	45,5%	45,5%	45,5%	45,5%
Разбавитель	Микрокристаллическая целлюлоза	47,6%	43,6%	43,6%	43,6%
	Крахмал	-	-	-	-
	Лактоза безводная	-	-	-	-
Разрыхлитель	Кросповидон	4,4%	4,5%	-	-
	Кроскармеллоза натрия	-	-	4,5%	-
	Крахмалгликолят натрия	-	-	-	4,5%
Связующее вещество	Коповидон	-	4,5%	-	-
	Повидон	-	-	4,5%	-
	Гидроксипропилцеллюлоза	-	-	-	4,5%
Вещество, способствующее скольжению	Коллоидный диоксид кремния	0,5%	1%	1%	1%
Смазывающее вещество	Стеарилфумарат натрия	2%	-	0,8%	-
	Стеарат магния	-	0,8%	-	0,8%

Согласно результатам анализа стабильности, представленным в таблице 6 ниже, можно подтвердить, что при смешивании 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты (API) и различных сочетаний вспомогательных веществ с получением пероральных таблеток, даже если стабилизатор не включен, редко образуются

родственные соединения даже после хранения в течение 12 дней в крайне неблагоприятных условиях (при 80°C, относительной влажности 75%), через 6 месяцев хранения в условиях ускоренной деградации (при 40°C ± 2°C, относительной влажности 75% ± 5%), или через 12 месяцев хранения при комнатной температуре (при 25°C ± 2°C, относительной влажности 60% ± 5%), и присутствует остаточное содержание API в стабильной форме, которая фактически сохраняется по сравнению с начальной стадией. Кроме того, было подтверждено, что даже с точки зрения внешнего вида отсутствуют существенные изменения в цвете, форме, размере и т.д. таблетки, и стабильность таблетки является превосходной.

Таблица 6:

Вещество	Первоначально	Крайне неблагоприятные условия (при 80°C, относительной влажности 75%), 12 дней (%)	Условия ускоренной деградации (при 40°C±2°C, относительной влажности 75%±5%), 6 месяцев (%)	Условия, соответствующие комнатной температуре(при 25°C±2°C, относительной влажности 60%±5%), 12 месяцев (%)
Пример 48	99, 89	99, 89	99, 87	99, 87
Пример 49	99, 89	99, 88	99, 86	99, 86
Пример 50	99, 89	99, 89	99, 87	99, 86
Пример 51	99, 89	99, 88	99, 87	99, 87

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стабильная композиция для перорального применения, содержащая активный фармацевтический ингредиент (API), который представляет собой 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, а также одно или несколько вспомогательных веществ,

причем композиция не содержит отдельный стабилизатор в качестве вспомогательного вещества, и

причем 90% по массе или больше API сохраняется при температуре 40°C и относительной влажности 75% в течение 6 месяцев, сохраняется при температуре 80°C и относительной влажности 75% в течение 12 дней или сохраняется при температуре 25°C и относительной влажности 60% в течение 1 года.

2. Стабильная композиция для перорального применения по п. 1, причем 95% по массе или больше API сохраняется при температуре 40°C и относительной влажности 75% в течение 6 месяцев, сохраняется при температуре 80°C и относительной влажности 75% в течение 12 дней или сохраняется при температуре 25°C и относительной влажности 60% в течение 1 года.

3. Стабильная композиция для перорального применения по п. 2, причем 99% по массе или больше API сохраняется при температуре 40°C и относительной влажности 75% в течение 6 месяцев, сохраняется при температуре 80°C и относительной влажности 75% в течение 12 дней или сохраняется при температуре 25°C и относительной влажности 60% в течение 1 года.

4. Стабильная композиция для перорального применения по п. 3, причем 99,5% по массе или больше API сохраняется при температуре 40°C и относительной влажности 75% в течение 6 месяцев, сохраняется при температуре 80°C и относительной влажности 75% в течение 12 дней или сохраняется при температуре 25°C и относительной влажности 60% в течение 1 года.

5. Стабильная композиция для перорального применения по п. 1, причем композиция для перорального применения содержит, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество, выбранное из разбавителя, разрыхлителя, связующего вещества, вещества, способствующего скольжению, и смазывающего вещества.

6. Стабильная композиция для перорального применения по п. 5, причем композиция для перорального применения содержит разбавитель, разрыхлитель, вещество, способствующее скольжению, и смазывающее вещество.

7. Стабильная композиция для перорального применения по п. 1, причем содержание API составляет от 20 до 70% по массе в расчете на 100% общей массы композиции.

8. Стабильная композиция для перорального применения по п. 7, причем содержание API составляет от 30 до 50% по массе в расчете на 100% общей массы композиции.

9. Стабильная композиция для перорального применения по п. 8, причем содержание АРІ составляет от 40 до 50% по массе в расчете на 100% общей массы композиции.

10. Стабильная композиция для перорального применения по п. 1, причем содержание АРІ составляет 50 мг на композицию.

11. Стабильная композиция для перорального применения по п. 1, причем содержание АРІ составляет 100 мг на композицию.

12. Стабильная композиция для перорального применения по п. 1, причем содержание АРІ составляет 200 мг на композицию.

13. Стабильная композиция для перорального применения по п. 1, причем содержание АРІ составляет 300 мг на композицию.

По доверенности