

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392908 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.11(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.04.15

(54) ПЕРОРАЛЬНЫЙ СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ 1-(3-ЦИАНО-1-ИЗОПРОПИЛИНДОЛ-5-ИЛ)ПИРАЗОЛ-4-КАРБОНОВУЮ КИСЛОТУ

(31) 10-2021-0049613

(72) Изобретатель:

(32) 2021.04.16

Ёо Сок Чхоль, Джан Джоомюн, Со
Джин А, Лим Дохюн (KR)

(33) KR

(86) PCT/KR2022/005451

(74) Представитель:

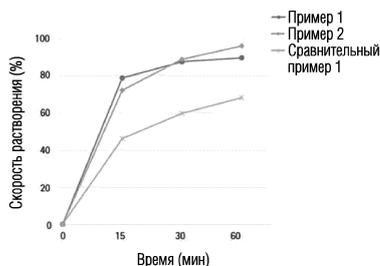
(87) WO 2022/220636 2022.10.20

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ЭлДжи КЕМ, ЛТД. (KR)

(57) Изобретение относится к комбинированному составу для перорального введения, содержащему активный фармацевтический ингредиент (АФИ), выбранный из 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоневой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, в котором АФИ имеет размер частиц гранул, соответствующий 90% от максимального размера частиц в кумулятивном распределении частиц по размерам (D(0,9)), составляющий 80 мкм или больше и 300 мкм или меньше. Комбинированный состав для перорального введения согласно настоящему изобретению имеет низкую истираемость и повышенную скорость растворения, даже если имеет высокое содержание АФИ, путем регулирования размера частиц АФИ в определенном диапазоне.



A1

202392908

202392908

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579435EA/025

ПЕРОРАЛЬНЫЙ СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ 1-(3-ЦИАНО-1-ИЗОПРОПИЛ-ИНДОЛ-5-ИЛ)ПИРАЗОЛ-4-КАРБОНОВУЮ КИСЛОТУ

Область техники, к которой относится изобретение

По данной заявке испрашивается приоритет на основании корейской патентной заявки № 10-2021-0049613, поданной 16 апреля 2021 г., полное содержание которой включено в настоящий документ как часть настоящего описания.

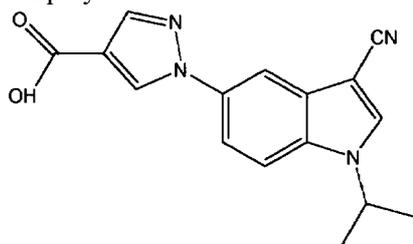
Настоящее изобретение относится к комбинированному составу для перорального введения с превосходными физическими свойствами, при этом имеющему высокое содержание 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты.

Уровень техники

Ксантиноксидаза представляет собой фермент, превращающий гипоксантин в ксантин, а также превращающий образовавшийся ксантин в мочевую кислоту, причем вещество, ингибирующее активность ксантиноксидазы, может эффективно лечить заболевания, связанные с накоплением мочевой кислоты, такие как гиперурикемия, подагра, сердечная недостаточность и сердечно-сосудистое заболевание.

С другой стороны, в отношении веществ, ингибирующих активность ксантиноксидазы, в корейском патенте № 10-1751325 (патентная литература 1) описана 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота (формула 1 ниже), а также способ получения соединения; и в корейском патенте № 10-1424013 (патентная литература 2) описаны различные типы кристаллических форм, полученных с применением различных растворителей, а также способ их получения.

Формула 1



Однако отсутствовали сообщения о комбинированном составе для перорального введения, содержащем 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту формулы 1, приведенной выше, или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (АФИ), и, в частности, отсутствовали сообщения о пероральном комбинированном составе с высоким содержанием АФИ.

В целом нельзя утверждать, что комбинированный состав с высоким содержанием АФИ обладает превосходными основными физическими свойствами, такими как твердость, и свойствами для таблетирования, и, таким образом, для устранения этих недостатков обычно применяют влажную или сухую грануляцию, или применяют способ увеличения количества вспомогательных веществ для уменьшения содержания АФИ.

Однако существуют проблемы, заключающиеся в том, что может не только

увеличиться время производства и стоимость производства при осуществлении процесса грануляции для повышения текучести комбинированного состава с высоким содержанием АФИ, но также повышается стоимость производства и снижается переносимость состава пациентом вследствие увеличения количества вспомогательных веществ, что увеличивает общую массу и объем комбинированного состава.

Кроме того, в комбинированном составе для перорального введения в случае, когда он представлен в форме пероральной таблетки, с учетом простоты введения, стоимости производства и т.д., биодоступность является очень важной. Важным фактором, оказывающим влияние на биодоступность, является процесс растворения состава *in vivo*, что может косвенно подтверждаться скоростью растворения посредством испытания на растворение в лаборатории.

Однако, поскольку комбинированный состав с высоким содержанием АФИ вынужден иметь более низкое содержание вспомогательного вещества по сравнению с комбинированным составом с низким содержанием АФИ, его физические свойства обычно снижаются.

Таким образом, существует потребность в разработке комбинированного состава для перорального введения, обладающего превосходными физическими свойствами, а также превосходной скоростью растворения, при этом имеющего высокое содержание 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в качестве АФИ.

[Документы предшествующего уровня техники]

[Патентные документы]

(Патентный документ 1) 1. Патент Кореи № 10-1751325 (21 июня 2017 г.) под названием “Novel compounds effective as xanthine oxidase inhibitors, method for preparing the same, and pharmaceutical composition containing the same”.

(Патентная литература 2) 2. Патент Кореи № 10-1424013 (22 июля 2014 г.) под названием “1-(3-cyano-1-isopropyl-indol-5-yl)pyrazol-4-Carboxylic acid crystalline form and the producing method thereof”.

Раскрытие изобретения

Техническая задача

Целью настоящего изобретения является получение комбинированного состава для перорального введения, обладающего превосходными физическими свойствами и превосходной скоростью растворения, содержащего в то же время избыточное количество 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразола-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в качестве АФИ.

Решение технической задачи

Настоящее изобретение относится к комбинированному составу для перорального введения, обладающему превосходными физическими свойствами при включении АФИ, выбранного из 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, в частности АФИ с размером частиц в определенном

диапазоне, а также относится к способу получения комбинированного состава для перорального введения.

АФИ, включенный в комбинированный состав для перорального введения по настоящему изобретению, имеет размер частиц, соответствующий 90% от максимального размера частиц в кумулятивном распределении частиц по размерам (D(0,9)), составляющий 80 мкм или больше и 300 мкм или меньше, или 120 мкм или больше и 270 мкм или меньше.

В комбинированном составе для перорального введения по настоящему изобретению в качестве среды растворения используется 900 мл буфера с pH 6,8, и при использовании лопастной мешалки со скоростью вращения, составляющей 50 об/мин, скорость растворения через 15 минут составляет 70% или больше, скорость растворения через 30 минут составляет 85% или больше, и скорость растворения через 60 минут составляет 89% или больше.

АФИ, включенный в комбинированный состав для перорального введения по настоящему изобретению, имеет содержание от 30 до 50% по массе от общей массы комбинированного состава.

Содержание АФИ в комбинированном составе для перорального введения по настоящему изобретению составляет от 95 до 105%.

Комбинированный состав для перорального введения по настоящему изобретению применяют для лечения или профилактики заболеваний, связанных с ксантиноксидазой, выбранных из группы, состоящей из гиперурикемии, подагры, сердечной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонии, диабета, заболеваний почек, воспалений и заболеваний суставов, а также воспалительного заболевания кишечника.

Положительные эффекты изобретения

Комбинированный состав для перорального введения, содержащий 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль по настоящему изобретению в качестве АФИ, может предотвратить проблемы, которые могут возникнуть в процессе производства, благодаря превосходным физическим свойствам, даже имеет высокое содержание АФИ, путем регулирования размера частиц АФИ в определенном диапазоне.

Кроме того, поскольку комбинированный состав для перорального введения по настоящему изобретению имеет высокое содержание 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, например АФИ, он является экономически выгодным, а также можно ожидать повышенную биодоступность вследствие высокой скорости растворения.

Описание чертежей

На фиг.1 представлен результат анализа истираемости (%) таблеток без покрытия в зависимости от распределения частиц АФИ по размерам.

На фиг.2 представлен результат анализа скорости растворения (%) таблеток без

покрытия в зависимости от распределения частиц АФИ по размерам.

Наиболее предпочтительный вариант осуществления изобретения

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно.

Если не указано иное, все технические термины, используемые в настоящем изобретении, имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в соответствующей области настоящего изобретения. Кроме того, в настоящем описании описаны предпочтительные способы или образцы, при этом аналогичные или эквивалентные способы включены в объем настоящего изобретения. Содержание всех публикаций, описанных посредством ссылки в настоящем описании, полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

В результате непрерывных исследований увеличения различными способами содержания АФИ и сохранения или увеличения физических свойств в комбинированном составе для перорального применения, содержащем 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве АФИ, авторы настоящего изобретения разработали комбинированный состав для перорального введения, обладающий превосходными физическими свойствами и превосходной скоростью растворения в случае, когда размер частиц АФИ доведен до определенного диапазона.

В этом случае, поскольку размер частиц АФИ доводится до определенного диапазона, сохраняются физические свойства, такие как сыпучесть, и при изготовлении таблетки (таблетки без покрытия) состав обладает превосходными физическими свойствами, такими как твердость и истираемость, так что он является экономически выгодным, а также отсутствует необходимость увеличения содержания отдельного вспомогательного вещества для улучшения физических свойств, даже если присутствует высокое содержание АФИ, а таблетка имеет преимущества, заключающиеся в превосходном содержании и однородности, а также в высокой скорости растворения.

Таким образом, настоящее изобретение относится к комбинированному составу для перорального введения, обладающему превосходными физическими свойствами и высокой скоростью растворения в результате регулирования размера частиц АФИ, выбранного из 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, в определенном диапазоне.

“Фармацевтически приемлемая соль” по настоящему изобретению 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 АФИ, включенный в комбинированный состав для перорального введения по настоящему изобретению, может быть преобразована обычным способом в свою соль.

В комбинированных составах для перорального введения, таких как таблетки или гранулированные капсулы, обычно стремятся минимизировать размер стандартной

дозированной формы для облегчения проглатывания, даже если они имеют высокое содержание АФИ, однако специалистам в данной области техники общеизвестно, что в случае, если составы имеют высокое содержание АФИ, физические свойства, такие как текучесть и свойства таблетирования, обычно ухудшаются, а также может быть ухудшена биодоступность, выраженная скоростью растворения.

Фактически, для комбинированного состава для перорального введения, содержащего 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту в качестве АФИ, приемлемое содержание АФИ в комбинированном составе для перорального введения (в частности, таблетках) с фармацевтически приемлемыми физическими свойствами составляет лишь приблизительно 30%, а в случае, когда содержание превышает это значение, возникает проблема, заключающаяся в том, что физические свойства, например, таблетирование, быстро ухудшаются.

В рамках настоящего изобретения были проведены различные исследования комбинированного состава для перорального введения, обладающего превосходной или хорошей биодоступностью, выраженной физической стабильностью и скоростью растворения, при этом имеющего высокое содержание АФИ, выбранного из 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

Распределение частиц АФИ по размерам является фактором, оказывающим влияние на прессуемость в процессе таблетирования, а также оно известно как одна из важных характеристик процесса производства. Кроме того, распределение частиц АФИ по размерам является фактором, оказывающим влияние на растворимость, и является важной характеристикой, которая оказывает влияние на растворение готового продукта, при этом с целью обеспечения желаемых свойств растворения в готовом продукте, в настоящем изобретении было скорректировано распределение частиц АФИ по размерам.

В результате, корректируя распределение частиц АФИ по размерам, был разработан комбинированный состав для перорального введения, обладающий превосходной физической стабильностью, а также превосходной скоростью растворения, даже если он имеет высокое содержание АФИ.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предусмотрен комбинированный состав для перорального введения, i) содержащий 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве АФИ, и ii), где АФИ имеет размер частиц ($D(0,9)$), составляющий 80 мкм или больше и 300 мкм или меньше.

В настоящем изобретении АФИ может иметь размер частиц гранул, соответствующий 90% от максимального размера частиц в кумулятивном распределении размеров частиц ($D(0,9)$), составляющий 80 мкм или больше и 300 мкм или меньше, 90 мкм или больше и 300 мкм или меньше, 100 мкм или больше и 300 мкм или меньше, 110 мкм или больше и 300 мкм или меньше, 120 мкм или больше и 300 мкм или меньше, 130 мкм или больше и 300 мкм или меньше, 140 мкм или больше и 300 мкм или меньше, 150

мкм или больше и 300 мкм или меньше, 80 мкм или больше и 270 мкм или меньше, 90 мкм или больше и 270 мкм или меньше, 100 мкм или больше и 270 мкм или меньше, 110 мкм или больше и 270 мкм или меньше, 120 мкм или больше и 270 мкм или меньше, 130 мкм или больше и 270 мкм или меньше, 140 мкм или больше и 270 мкм или меньше, 150 мкм или больше и 270 мкм или меньше, 80 мкм или больше и 250 мкм или меньше, 90 мкм или больше и 250 мкм или меньше, 100 мкм или больше и 250 мкм или меньше, 110 мкм или больше и 250 мкм или меньше, 120 мкм или больше и 250 мкм или меньше, 130 мкм или больше и 250 мкм или меньше, 140 мкм или больше и 250 мкм или меньше, 150 мкм или больше и 250 мкм или меньше, 80 мкм или больше и 230 мкм или меньше, 90 мкм или больше и 230 мкм или меньше, 100 мкм или больше и 230 мкм или меньше, 110 мкм или больше и 230 мкм или меньше, 120 мкм или больше и 230 мкм или меньше, 130 мкм или больше и 230 мкм или меньше, 140 мкм или больше и 230 мкм или меньше, или 150 мкм или больше и 230 мкм или меньше.

Кроме того, АФИ может иметь размер частиц, соответствующий 50% от максимального размера частиц в кумулятивном распределении частиц по размерам $D(0,5)$, составляющий 30 мкм или больше и 150 мкм или меньше, 40 мкм или больше и 150 мкм или меньше, 50 мкм или больше и 150 мкм или меньше, 60 мкм или больше и 150 мкм или меньше, 70 мкм или больше и 150 мкм или меньше, 80 мкм или больше и 150 мкм или меньше, 30 мкм или больше и 140 мкм или меньше, 40 мкм или больше и 140 мкм или меньше, 50 мкм или больше и 140 мкм или меньше, 60 мкм или больше и 140 мкм или меньше, 70 мкм или больше и 140 мкм или меньше, 80 мкм или больше и 140 мкм или меньше, 30 мкм или больше и 130 мкм или меньше, 40 мкм или больше и 130 мкм или меньше, 50 мкм или больше и 130 мкм или меньше, 60 мкм или больше и 130 мкм или меньше, 70 мкм или больше и 130 мкм или меньше, или 80 мкм или больше и 130 мкм или меньше.

Кроме того, АФИ может иметь размер частиц гранул, соответствующий 10% от максимального размера частиц в кумулятивном распределении частиц по размерам $D(0,1)$, составляющий 10 мкм или больше и 90 мкм или меньше, 20 мкм или больше и 90 мкм или меньше, 30 мкм или больше и 90 мкм или меньше, 40 мкм или больше и 90 мкм или меньше, 50 мкм или больше и 90 мкм или меньше, 10 мкм или больше и 80 мкм или меньше, 20 мкм или больше и 80 мкм или меньше, 30 мкм или больше и 80 мкм или меньше, 40 мкм или больше и 80 мкм или меньше, или 50 мкм или больше и 80 мкм или меньше.

Комбинированный состав для перорального введения по настоящему изобретению обладает превосходной твердостью и низкой истираемостью, поскольку АФИ имеет $D(0,9)$, составляющий 80 мкм или больше и 300 мкм или меньше. В результате, при производстве комбинированного состава для перорального введения (таблетки), содержащего АФИ с регулируемым размером частиц по настоящему изобретению, имеется преимущество, заключающееся в том, что количество выпускаемого комбинированного состава для перорального введения может быть увеличено благодаря

снижению вероятности повреждения и потери таблетки в процессе обработки и нанесения покрытия на непокрытую таблетку.

Комбинированный состав для перорального введения по настоящему изобретению имеет превосходное содержание и однородность 95% или больше, а также имеет превосходное время распадаемости.

В комбинированном составе для перорального введения по настоящему изобретению в качестве среды растворения используется 900 мл буфера со значением pH 6,8, и при использовании лопастной мешалки со скоростью вращения, составляющей 50 об/мин, скорость растворения через 15 минут составляет 70% или больше, скорость растворения через 30 минут составляет 85% или больше, и скорость растворения через 60 минут составляет 89% или больше, демонстрируя, таким образом, превосходную скорость растворения по сравнению с комбинированным составом для перорального введения, содержащим АФИ, имеющим D(0,9) 325 мкм или больше.

Кроме того, в комбинированном составе для перорального введения по настоящему изобретению в качестве среды растворения используется 900 мл буфера со значением pH, составляющим 6,8, а при использовании лопастной мешалки со скоростью вращения, составляющей 50 об/мин, скорость растворения через 60 минут составляет 89% и больше.

Следовательно, поскольку комбинированный состав для перорального введения по настоящему изобретению имеет превосходную скорость растворения, можно также ожидать, что эта скорость будет выражаться в превосходной биодоступности.

Комбинированный состав для перорального введения по настоящему изобретению дополнительно содержит одно или несколько вспомогательных веществ, выбранных из фармацевтически приемлемых разбавителей, разрыхлителей, веществ, способствующих скольжению, смазывающих веществ и т.п., в качестве вспомогательных веществ.

В качестве вспомогательных веществ, таких как разбавители, разрыхлители, вещества, способствующие скольжению и смазывающие вещества, можно применять любые из веществ, которые, как известно, обычно применяются в данной области техники. Разбавитель можно применять в количестве от 30 до 50% по массе, от 40 до 50% по массе или от 45 до 50% по массе от общей массы комбинированного состава для перорального введения. Разрыхлитель можно применять в количестве от 1 до 10% по массе или от 1 до 5% по массе от общей массы комбинированного состава для перорального введения. Вещество, способствующее скольжению, может применяться в количестве от 0,1 до 5% по массе, от 0,2 до 3% по массе или от 0,3 до 2% по массе от общей массы комбинированного состава для перорального введения. Смазывающее вещество можно применять в количестве от 0,1 до 10% по массе, от 0,3 до 5% по массе или от 0,5 до 4% по массе от общей массы комбинированного состава для перорального введения.

Например, разбавитель может быть выбран из группы, состоящей из, но ими не ограничиваясь, микрокристаллической целлюлозы (МСС), моногидрата лактозы, ангидрида лактозы, лактозы, крахмала, маннита, карбоксиметилцеллюлозы, сорбита и их

сочетаний. Разрыхлитель может быть выбран из группы, состоящей из, но ими не ограничиваясь, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, кросповидона, кроскармеллозы натрия, крахмалгликолята натрия, F-MELT и их сочетаний. Вещество, способствующее скольжению, может быть выбрано из группы, состоящей из, но ими не ограничиваясь, талька, диоксида кремния и их смесей. Смазывающее вещество может быть выбрано из группы, состоящей из, но ими не ограничиваясь, стеарата магния, диоксида кремния, талька, легкой безводной кремниевой кислоты, стеарилфумарата натрия и их сочетаний.

Комбинированный состав для перорального введения можно вводить один раз в сутки и принимать ежедневно.

Содержание АФИ, включенного в комбинированный состав для перорального введения, составляет от 30 до 50% по массе, от 35 до 50% по массе, от 40 до 50% по массе, от 45 до 50% по массе, от 30 до 45% по массе, 35 до 45% по массе, от 40 до 45% по массе, от 30 до 40% по массе или от 35 до 40% по массе от общей массы комбинированного состава для перорального введения.

АФИ может быть включен в количестве от 50 до 500 мг, от 50 до 400 мг, от 50 до 300 мг, от 50 до 200 мг, от 50 до 100 мг, от 100 до 500 мг, от 100 до 400 мг, от 100 до 300 мг, 100 мг. до 200 мг, от 200 до 500 мг, от 200 до 400 мг, от 200 до 300 мг, от 300 до 500 мг или от 300 до 400 мг на одну стандартную дозированную форму.

АФИ может быть включен в количестве, например, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг или 455 мг на одну стандартную дозированную форму.

Содержание АФИ, включенного в комбинированный состав по настоящему изобретению, может составлять от 95% до 105%, от 96% до 105%, от 97% до 105%, от 98% до 105%, от 99% до 105%, от 100% до 105%. %, от 95% до 100%, от 96% до 100%, от 97% до 100%, от 98% до 100% или от 99% до 100%. Кроме того, содержание АФИ может составлять 95% или больше, 96% или больше, 97% или больше, 98% или больше или 99% или больше, а также может составлять 105% или меньше, 104% или меньше, 103% или меньше, 102% или меньше, 101% или меньше или 100% или меньше.

Комбинированный состав для перорального введения по настоящему изобретению может быть получен любым способом, известным в данной области техники, с применением активного фармацевтического ингредиента (АФИ), выбранного из 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, с вышеуказанным распределением частиц по размерам D(0,9).

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний, связанных с ксантинооксидазой человека, с применением комбинированного состава для перорального введения, содержащего 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве АФИ, а также вещество, способствующее скольжению.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболеваний, связанных с ксантинооксидазой человека, с применением комбинированного

состава для перорального введения, содержащего 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или его фармацевтически приемлемую соль в качестве АФИ, а также вещества, способствующего скольжению.

Настоящее изобретение относится к применению для производства фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний, связанных с ксантинооксидазой человека, содержащей 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или его фармацевтически приемлемую соль в качестве АФИ.

“Заболевание, связанное с ксантинооксидазой человека” по настоящему изобретению относится к заболеванию, которое можно лечить или предотвращать путем ингибирования ксантинооксидазы человека, и включает, например, гиперурикемию, подагру, сердечную недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, гипертонию, диабет, осложнения, связанные с диабетом, заболевание почек, заболевание суставов, воспалительное заболевание кишечника и т.п., но не ограничиваясь вышеуказанными заболеваниями. Примеры осложнений, связанных с диабетом, включают гиперлипидемию, атеросклероз, ожирение, гипертонию, ретинопатию, почечную недостаточность и т.п.

“Лечение” означает остановку или сдерживание прогрессирования заболевания при применении у субъекта, у которого проявляются симптомы, а “профилактика” означает остановку или сдерживание появления симптомов при применении у субъекта, у которого не наблюдается появление симптомов, но который имеет высокий риск их появления.

Если не указано иное, все числа, используемые в описании и формуле изобретения, независимо от того, указаны они или нет, следует понимать как модифицируемые с помощью термина “приблизительно” во всех случаях. Также следует учесть, что точные числа, используемые в описании и формуле изобретения, образуют 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, генерируемые из стандартных отклонений, измеренных в соответствующих способах измерения.

В примерах и сравнительных примерах осуществляли различные анализы следующим образом.

Анализ размера частиц

Распределение частиц по размерам АФИ, используемого в примерах и сравнительных примерах, измеряли сухим методом посредством лазерного дифракционного анализатора размера частиц. В этом случае D(0,1), D(0,5) и D(0,9) относятся к диаметрам частиц, соответствующим 10%, 50% и 90% от общего количества частиц соответственно, когда измеряемые частицы расположены в порядке, начиная с частиц с малым диаметром к частицам с большим диаметром.

Анализ твердости и истираемости

Твердость и истираемость используются в качестве показателей, которые могут спрогнозировать разрушение и потерю таблетки и т.п. при обработке и фиксации

покрытия таблеток (таблеток без покрытия) после таблетирования.

Для испытания на истираемость берут таблетки в количестве, близком приблизительно 5 г, удаляют прилипший к таблеткам порошок, точно измеряют массу, а затем таблетки помещают в барабан тестера на истираемость. После 100 оборотов барабана таблетки извлекают, удаляют прилипший к таблеткам порошок, как это осуществляли в начале анализа, а затем точно определяют массу.

Истираемость (%) = $(\text{масса до испытания} - \text{масса после испытания}) / (\text{масса до испытания}) \times 100$

В случае испытания на твердость 1 таблетку помещают в тестер для определения твердости таблеток и измеряют твердость, и после повторения анализа таким способом с 10 таблетками, используют их среднюю твердость.

Анализ времени распадаемости

Время распадаемости соответствует показателю, который оказывает влияние на растворение и всасывание в организме после приема комбинированного состава.

После достаточного заполнения тестера для определения распадаемости очищенной водой, температуру доводят до $37 \pm 2^\circ\text{C}$. В каждую стеклянную пробирку тестера для определения распадаемости помещают по 4 таблетки, операцию выполняют в установленном порядке, измеряют время полного распада и рассеивания таблеток и используют его среднее значение.

Анализ содержания

Испытание на содержание осуществляли для оценки содержания составленного комбинированного состава. Содержание является важной характеристикой качества конечного продукта, и измеряли среднее содержание АФИ в таблетках без оболочки.

Аналитические условия

Получение подвижной фазы: ацетонитрил (500 мл) + очищенная вода (500 мл) + ТФУ (1 мл).

Получение разбавителя: метанол (900 мл) + очищенная вода (100 мл).

Получение стандартного раствора и испытуемого раствора: После полного растворения стандарта и образца в разбавителе анализ осуществляется в соответствии с описанным ниже методом СВЭЖХ анализа.

Колонка: Waters CSH C18 (внутренний диаметр 2,1 мм, длина 100 мм, размер частиц 1,7 мкм).

Температура колонки: 40°C .

Подвижная фаза: ацетонитрил/ H_2O /TFA=500/500/1 (об/об/об).

Скорость потока: 0,35 мл/мин.

Детектирование: 258 нм УФ

Объем образца: 1 мкл

Время исследования: 6 минут

Анализ скорости растворения

Таблетки без покрытия из следующих примеров и сравнительных примеров

испытывали на растворение в соответствии с методом испытания на растворение Корейской Фармакопеи (десятое издание). Метод растворения осуществляли методом с применением лопастной мешалки со скоростью перемешивания, составляющей 50 об/мин, и температурой растворения, составляющей $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Средой растворения является фосфатный буфер объемом 900 мл со значением pH, составляющим 6,8.

Условия исследования: раствор, полученный в испытании на растворение, фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм и методом СВЭЖХ анализировали концентрацию 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты в качестве АФИ.

Аналитические условия

Условия анализа аналогичны условиям для метода анализа содержания.

[Примеры и сравнительные примеры]

Таблетки примеров и сравнительных примеров получали в виде комбинированных составов (таблетки без оболочки) с применением компонентов при соответствующих содержаниях, как показано в таблице 1 ниже.

1-(3-Циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту (АФИ), имеющую распределение частиц по каждому размеру, и вещество, способствующее скольжению, смешивают и затем измельчают с получением первой смеси. После этого разбавитель, разрыхлитель и смазывающее вещество, являющиеся компонентами, не включенными в первую смесь, смешивают и затем измельчают с получением второй смеси.

После смешивания первой смеси и второй смеси осуществляют таблетирование в условиях предварительного давления: 5,0 кН и основного давления: от 14 до 15 кН, используя ротационный таблеточный пресс (Modul P, GEA, Belgium) с получением таблеток без оболочки.

PRUV®, используемый в качестве смазывающего вещества, является торговым наименованием, а его ингредиентом является стеарилфумарат натрия.

Таблица 1

Классификация	Ингредиент	Пример 1		Пример 2		Сравнительный пример 1	
		Содержание (мг/т)	Относительное содержание (%)	Содержание (мг/т)	Относительное содержание (%)	Содержание (мг/т)	Относительное содержание (%)
	АФИ	100,0	45,5	100,0	45,5	100,0	45,5
	D(0,1)	14		70		118	
	D(0,5)	47		126		203	

D(0,9)		101		231		325	
Разбавитель	МСС 102 (Микрокристаллическая целлюлоза)	104,8	47,6	104,8	47,6	104,8	47,6
Разрыхлитель	Кросповидон	9,7	4,4	9,7	4,4	9,7	4,4
Вещество, способствующее скольжению	Коллоидный диоксид кремния (SiO ₂)	1,1	0,5	1,1	0,5	1,1	0,5
Смазывающее вещество	PRUV®	4,4	2,0	4,4	2,0	4,4	2,0
Общая масса таблетки (мг)		220,0	100,0	220,0	100,0	220,0	100,0

Пример испытания. Анализ характеристик комбинированного состава в соответствии с распределением частиц по размеру.

В комбинированном составе для перорального введения, содержащем 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту в качестве АФИ, физические свойства в соответствии с распределением частиц АФИ по размерам анализировали методом описанного выше анализа.

В частности, анализировали физические свойства (твердость, истираемость, время распада, содержание и скорость растворения) комбинированного состава (таблетки без покрытия), приготовленного с применением компонентов в соответствующем содержании, как показано в таблице 1, и результаты обобщенно приведены в таблице 2 ниже и на фигурах 1 и 2.

Твердость непокрытой таблетки увеличивалась при уменьшении размера ее частиц, тогда как истираемость, наоборот, увеличивалась при увеличении размера ее частиц. Следовательно, в случае, когда D(0,9) составляет 325 мкм или больше (сравнительный пример 1), учитывая твердость и истираемость непокрытой таблетки, он не соответствует изготовлению таблеток (фиг.1).

Отсутствовала какая-либо разница в среднем содержании в зависимости от распределения частиц. Однако в случае скорости растворения, таблетка сравнительного примера 1 показала, что все средние скорости растворения через 15 минут, 30 минут и 60 минут (46,1%, 59,4%, 67,8%) были ниже, чем в примерах 1 и 2.

Кроме того, хотя оба примера 1 и 2 демонстрируют относительно хорошую скорость растворения, примеры 1 и 2 демонстрируют незначительную разницу для каждого периода времени: в случае средней скорости растворения через 15 минут она составляет 78,5% в примерах 1 и 71,8% в примере 2, поэтому таблетка примера 1 с мелкими частицами показывает относительно высокую среднюю скорость растворения,

однако в случае средних скоростей растворения через 30 мин и 60 мин, пример 2 демонстрирует более высокую среднюю скорость растворения.

Таблица 2

Пояснения		Пример 1	Пример 2	Сравнительный пример 1
Твердость (кП)		10,2	7,3	6,2
Истираемость (%)		0,07	0,05	0,12
Время распада (s)		14	10	13
Содержание	Среднее содержание (%)	99,4	99,4	99,1
Скорость растворения	Средняя скорость растворения (15 минут) (%)	78,5	71,8	46,1
	Средняя скорость растворения (30 минут) (%)	87,2	88,6	59,4
	Средняя скорость растворения (60 минут) (%)	89,4	95,8	67,8

До сих пор настоящее изобретение описывалось со ссылкой на предпочтительные варианты осуществления. Однако специалистам в данной области техники будет понятно, что в настоящее изобретение могут быть внесены различные изменения и модификации без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения. Соответственно, раскрытые варианты осуществления следует рассматривать как приведенные в качестве примера, а не ограничивающие объем настоящего изобретения. Объем настоящего изобретения определен формулой изобретения, а не подробным описанием, и все различия в пределах эквивалентного диапазона следует интерпретировать как включенные в настоящее изобретение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинированный состав для перорального введения, содержащий активный фармацевтический ингредиент (АФИ), выбранный из 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, в котором АФИ имеет размер частиц гранул, соответствующий 90% максимального размера частиц в кумулятивном распределении частиц по размерам (D(0,9)), составляющий 80 мкм или больше и 300 мкм или меньше.

2. Комбинированный состав для перорального введения по п.1, в котором АФИ имеет D(0,9), составляющий 120 мкм или больше и 270 мкм или меньше.

3. Комбинированный состав для перорального введения по п.1, в котором комбинированный состав дополнительно содержит одно или несколько вспомогательных веществ, выбранных из разбавителей, разрыхлителей, веществ, способствующих скольжению, и смазывающих веществ.

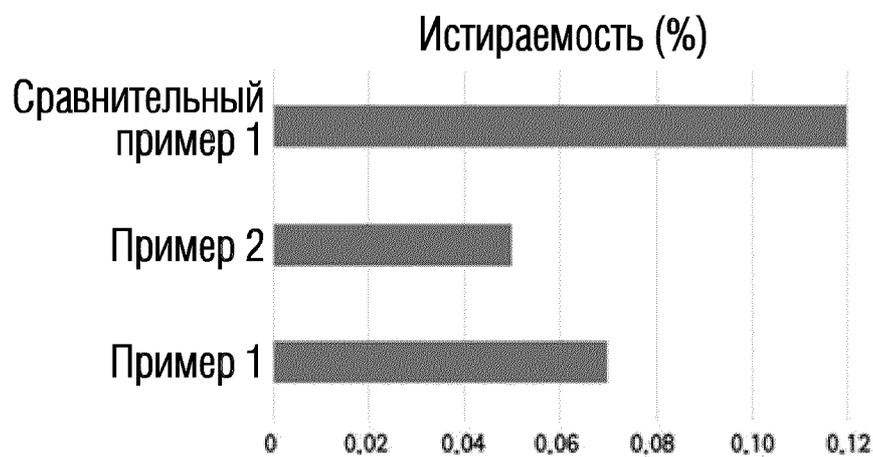
4. Комбинированный состав для перорального введения по п.1, в котором содержание АФИ составляет от 30 до 55% по массе от общей массы комбинированного состава.

5. Комбинированный состав для перорального введения по п.4, в котором содержание АФИ составляет от 40 до 50% по массе от общей массы комбинированного состава.

6. Комбинированный состав для перорального введения по п.1, в котором содержание АФИ составляет 50 мг, 100 мг, 200 мг или 300 мг на одну стандартную дозированную форму.

По доверенности

ФИГ. 1



ФИГ. 2

