

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046600**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | |
|--|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.03.28</p> <p>(21) Номер заявки
202190621</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2019.08.27</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 31/4184</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4365</i> (2006.01)
<i>A61K 9/00</i> (2006.01)
<i>A61P 1/04</i> (2006.01)
<i>A61P 7/02</i> (2006.01)</p> |
|--|--|

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЕ СРЕДСТВО И ИНГИБИТОР СЕКРЕЦИИ ЖЕЛУДОЧНОЙ КИСЛОТЫ

- | | |
|--|---|
| <p>(31) 10-2018-0101047</p> <p>(32) 2018.08.28</p> <p>(33) KR</p> <p>(43) 2021.06.03</p> <p>(86) PCT/KR2019/010891</p> <p>(87) WO 2020/045940 2020.03.05</p> | <p>(56) WO-A1-2018056697
US-A1-20140271816
WO-A1-2018056720
US-A1-20050043382
WO-A1-2010009745</p> |
|--|---|

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЭйчКей ИННО.Эн КОРПОРЕЙШН
(KR)**

(72) Изобретатель:
**Чо Тэ Кын, Чо Ён Дэ, Квон Ынчжи,
Син Мюн Чжин (KR)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли и соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента. Полезное действие фармацевтической композиции по настоящему изобретению заключается в поддержании лечебного эффекта клопидогрела при одновременном предупреждении или лечении побочного эффекта клопидогрела, а именно расстройств желудочно-кишечного тракта.

B1

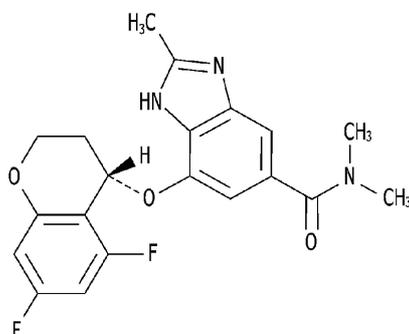
046600

046600 B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей клопидогрел и соединение формулы 1 и, в частности, к фармацевтической композиции, которая является достаточно стабильной для поддержания лечебного эффекта клопидогрела при одновременном предупреждении или уменьшении расстройств желудочно-кишечного тракта, связанных с действием клопидогрела, благодаря использованию клопидогрела в комбинации с соединением формулы 1.

Формула 1



Предшествующий уровень техники

Клопидогрел представляет собой ингибитор агрегации тромбоцитов, который является эффективным в лечении заболеваний периферических или коронарных артерий, таких как инсульт, тромбоз, эмболия или инфаркт миокарда, химическое название которого метил(+)-(S)- α -(2-хлорфенил)-6,7-дигидро-тиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-ацетат.

Клопидогрел специфически ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфатом (здесь и далее "ADP"), путем прямого ингибирования связывания ADP с рецептором ADP, который, как известно, играет важную роль в тромбообразовании, и затем путем прямого ингибирования опосредованной ADP активации последующего образования комплекса гликопротеинов GPIIb/IIIa. Также клопидогрел ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную агонистами, отличными от ADP, путем блокирования усиления активации тромбоцитов посредством высвобожденного ADP. При воздействии на тромбоциты клопидогрел демонстрирует эффект ингибирования такой агрегации в течение примерно семи суток, когда продолжительность жизни таких тромбоцитов заканчивается.

Такой эффект клопидогрела представляет собой действие, осуществляемое активным метаболитом клопидогрела. Другими словами, фермент, который метаболизирует клопидогрел в печени, служит важным фактором эффективности клопидогрела. Ранее предполагали, что в метаболизме клопидогрела участвует только CYP1A, но в более поздних исследованиях было обнаружено, что CYP2C19 также выступает в качестве фермента, вовлеченного в превращение клопидогрела в активный метаболит.

Между тем, с клопидогрелом связана проблема побочных эффектов, которая заключается в том, что он вызывает расстройства желудочно-кишечного тракта, такие как язвы и желудочно-кишечное кровотечение. Пациенты, нуждающиеся в терапии антитромбоцитарными лекарственными средствами в течение продолжительного периода времени, часто приостанавливают такое лечение, или получение такого лечения становится неподходящим для них вследствие желудочно-кишечных расстройств. В результате, такие пациенты не могут ожидать полезный лечебный эффект.

В редких случаях для преодоления таких побочных эффектов, как расстройства желудочно-кишечного тракта, клопидогрел и ингибиторы протонной помпы (здесь и далее "PPI") назначали в комбинации, в нарушение инструкции по применению. Однако, в серии исследований сообщалось, что если клопидогрел вводят в комбинации с лекарственными средствами на основе PPI (например, омепразолом, эзомепразолом, пантоприазолом, лансоприазолом и другими), ингибирующими активность CYP2C19, концентрация лекарственного средства-активного метаболита клопидогрела становится достаточно низкой со снижением его лечебного эффекта в два раза. Это связано с тем, что клопидогрел характеризуется наличием механизма, в котором клопидогрел превращается в активный метаболит под действием CYP2C19 для проявления лечебного эффекта.

Соответственно, U.S. FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами США) в 2011 году рекомендовало не использовать клопидогрел вместе с омепразолом. Эта мера была принята в ответ на результаты клинических исследований, в которых его сопутствующий прием с некоторыми PPI мешал действию клопидогрела с увеличением риска нарушений сердечной деятельности, таких как острый инфаркт миокарда и другие.

На этом фоне в результате исследований, направленных на поиски пути преодоления расстройств желудочно-кишечного тракта при одновременном сохранении исходного лечебного действия клопидогрела, авторы настоящего изобретения обнаружили, что использование клопидогрела в комбинации с соединением формулы 1 может неожиданным образом восстанавливать ингибированный лечебный эффект клопидогрела, то есть решать проблему присутствия ингибиторов секреции желудочной кислоты, в то же

время предупреждая и оказывая лечебное действие в отношении расстройств желудочно-кишечного тракта, вызываемых клопидогрелом, тем самым создав настоящее изобретение.

Ссылки на предшествующий уровень техники

Ссылка 1 на предшествующий уровень техники: публикация патента Кореи No. 10-2008-0112361 "Oral dosage forms including an antiplatelet agent and an acid inhibitor" ("Пероральные лекарственные формы, включающие антитромбоцитарное средство и ингибитор секреции кислоты").

Ссылка 2 на предшествующий уровень техники: публикация патента Кореи No. 10-2015-0105419 "Oral dosage forms including an antiplatelet agent and an acid inhibitor" ("Пероральные лекарственные формы, включающие антитромбоцитарное средство и ингибитор секреции кислоты").

Ссылка 3 на предшествующий уровень техники: зарегистрированный патент Кореи No. 10-1088247 "Chromane substituted benzimidazoles and use thereof as acid pump inhibitors" ("Хроман-замещенные бензимидазолы и их применение в качестве ингибиторов протонной помпы").

Ссылка 4 на предшествующий уровень техники: публикация патента США No. 2015/0079169 "Controlled dosing of clopidogrel with gastric acid inhibition therapies" ("Контролируемое дозирование клопидогрела с использованием терапий ингибирования желудочной кислоты").

Непатентные документы

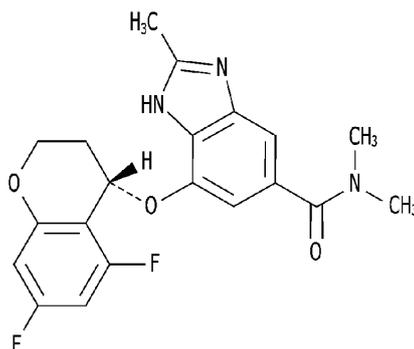
Непатентный документ 1: "Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects." Jean-Sebastien et al., The American Society of Hematology, Blood, 1 October 2006. Vol 108, Number 7.

Непатентный документ 2: Effect of proton pump inhibitors on drug interactions including antiplatelet agents: safe perspective by the Korean Journal of Internal Medicine: Vol. 81, First Issue, 2011.

Техническая задача

В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли и соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента.

Формула 1



В настоящем изобретении предложен способ предупреждения или лечения заболеваний, связанных с тромбообразованием, включающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли и соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента.

В настоящем изобретении предложено применение клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей и соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей в предупреждении или лечении заболеваний, связанных с тромбообразованием.

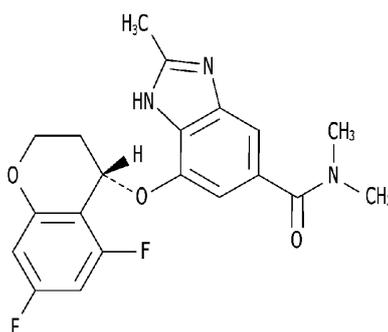
В настоящем изобретении предложено применение клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей и соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей в изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения заболеваний, связанных с тромбообразованием.

Техническое решение

Далее следует более подробное описание данного технического решения. Между тем, каждое описание и воплощение, раскрытое в настоящем изобретении, можно применять в отношении других его описаний и воплощений, соответственно. Другими словами, все комбинации различных элементов, раскрытых в настоящем изобретении, входят в объем настоящего изобретения. Также не следует считать, что объем настоящего изобретения ограничен конкретными воплощениями, раскрытыми ниже.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения для решения обозначенных выше задач, предложена фармацевтическая композиция, содержащая клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли и соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента.

Формула 1



Фармацевтическая композиция может представлять собой композицию, содержащую клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли и соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли, соответственно, в форме отдельных препаратов или содержать их все в форме комплексного препарата. Другими словами, фармацевтическая композиция может представлять собой комбинацию отдельных препаратов или комплексный препарат. В случае использования клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей и соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей в комбинации лечебное действие клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей может быть сохранено при одновременном предупреждении или лечении расстройств желудочно-кишечного тракта, вызванных их действием. Таким образом, фармацевтическая композиция обладает превосходным действием в отношении всех заболеваний, для которых известно их предупреждение или лечение стандартно используемым клопидогрелом.

Применение фармацевтической композиции может быть очень полезным, например, в качестве композиции для антитромбоцитарной терапии. Также применение фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли, может быть очень полезным для целей предупреждения или лечения расстройств желудочно-кишечного тракта, связанных с антитромбоцитарной терапией, например, расстройств желудочно-кишечного тракта, вызванных введением клопидогрела.

Согласно одному воплощению настоящего изобретения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может представлять собой препарат для перорального введения. Препарат для перорального введения может быть изготовлен в форме препаратов-капсул (включая препараты в форме мягких и твердых капсул); таблеток (включая однослойные таблетки, многослойные таблетки и лекарственные формы, распадающиеся в желудке, шипучие и с модифицированным высвобождением); препаратов в форме гранул; препаратов в форме пеллет; растворов; суспензий; порошков; гелей; пленок для перорального введения или других лекарственных форм, известных в данной области техники.

Согласно другому воплощению настоящего изобретения содержание клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей в фармацевтической композиции по настоящему изобретению может составлять от 10 до 300 мг.

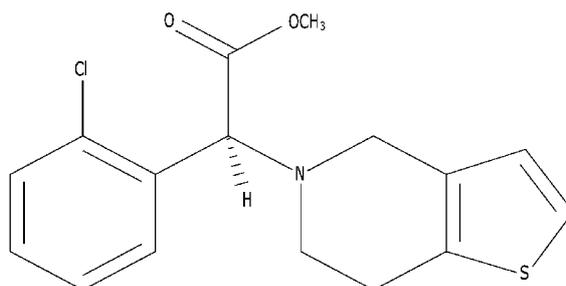
Согласно одному воплощению настоящего изобретения содержание соединения формулы 1 в фармацевтической композиции по настоящему изобретению может составлять от 10 до 200 мг.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть описана более подробно следующим образом.

(1) Активный ингредиент.

Как его используют здесь, термин "клопидогрел" относится к метил(+)-(S)- α -(2-хлорфенил)-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-ацетату, представленному более конкретно формулой X ниже. Клопидогрел эффективно используют в качестве антитромбоцитарного агента в лечении заболеваний периферических или коронарных артерий, таких как инсульт, тромбоз, эмболия или инфаркт миокарда.

Формула X



Клопидогрел непосредственно ингибирует связывание аденозиндифосфата (здесь и далее "ADP") с

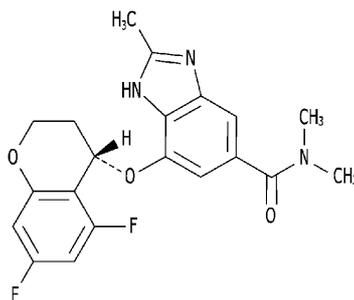
рецептором ADP, который, как известно, играет важную роль в тромбообразовании. Также клопидогрел специфически ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную ADP, путем прямого ингибирования опосредованной ADP активации последующей сборки комплекса гликопротеинов GPIIb/IIIa. Более того, клопидогрел ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную агонистами, отличными от ADP, путем блокирования усиления активации тромбоцитов посредством высвобождения ADP.

Согласно одному воплощению настоящего изобретения фармацевтически приемлемые соли клопидогрела могут быть выбраны из группы, состоящей из гидросульфата, резината, камзилата, безилата, моногидрата нападизилата, гидрохлорида клопидогрела и их смесей, но не ограничиваясь ими.

В фармацевтической композиции по настоящему изобретению содержание клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей может составлять от 10 до 300 мг, предпочтительно от 75 до 300 мг, но не ограничиваясь этим.

Как его используют здесь, термин "соединение формулы 1" относится к (S)-4-[(5,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил)окси]-N,N,2-триметил-1H-бензимидазол-6-карбоксамиду, представленному более конкретно формулой 1 ниже и именуемому наименованием тегопразан.

Формула 1



В случае указанного выше соединения формулы 1, данное соединение или его фармацевтически приемлемые соли, а также все оптические изомеры и рацематы, демонстрирующие сравнимую с ним эффективность, включены в объем настоящего изобретения.

Соединение формулы 1 выше эффективно используют в качестве ингибитора секреции желудочной кислоты при лечении заболеваний, опосредованных активностью антагониста кислотной помпы, таких как желудочно-кишечное заболевание, гастроэзофагеальное заболевание, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (GERD), пептическая язва, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, язва, индуцированная нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (NSAID), гастрит, инфекция *Helicobacter pylori*, диспепсия, функциональная диспепсия, синдром Золлингера-Эллисона, неэрозивная рефлюксная болезнь (NERD), висцеральная реперкуссионная боль, изжога, тошнота, эзофагит, дисфагия, саливация, повреждение дыхательных путей или астма, где подходящие заболевания не ограничены заболеваниями, перечисленными выше. Соединение формулы 1 по настоящему изобретению представляет собой калий-конкурентный блокатор протонной помпы (P-CAB).

Согласно одному воплощению настоящего изобретения фармацевтически приемлемые соли соединения формулы 1 выше могут включать соли присоединения кислоты и соли присоединения основания (включая двухосновные). Соли присоединения кислоты могут представлять собой, например, ацетат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, цикламат, эдисилат, эсилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтилат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, пироглютамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат или ксинафоат, но не ограничиваясь ими. Соли присоединения основания могут представлять собой, например, соли щелочных металлов, например, соль лития, соль натрия или соль калия; соли щелочноземельных металлов, например, соль кальция или соль магния; соли аммония; или соли органических оснований, например, соль триэтиламина, соль диизопропиламина или соль циклогексиламина, но не ограничиваясь ими.

(2) Лекарственные формы и введение.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно применять, изготавливая ее в различных формах, таких как препараты для перорального введения, такие как порошки, препараты в форме гранул, препараты в форме таблеток, препараты в форме капсул, суспензии, эмульсии, сиропы, аэрозоли и так далее; препараты для инъекций стерильного инъеклируемого раствора и так далее, в соответствии с традиционным способом, подходящим для целей использования.

Согласно одному воплощению настоящего изобретения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой препарат для перорального введения. Также согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения препарат для перорального введения выбран из группы, состоящей препаратов в форме гранул, препаратов в форме таблеток, препаратов в форме таблеток или

препаратов в форме капсул.

Согласно одному предпочтительному воплощению настоящего изобретения препараты в форме капсул могут представлять собой препараты, заполненные гранулами или пеллетами, содержащими клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли. Также согласно одному предпочтительному воплощению настоящего изобретения препараты в форме капсул могут представлять собой препараты, заполненные гранулами или пеллетами, содержащими соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли. Согласно другому предпочтительному воплощению настоящего изобретения препараты в форме капсул могут представлять собой препараты, заполненные пеллетами с многослойным покрытием, содержащими одно из клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей либо соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей в их внутреннем слое.

Согласно одному конкретному воплощению настоящего изобретения препараты в форме капсул заполнены пеллетами, содержащими клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли, и гранулами, содержащими соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли.

Согласно другому конкретному воплощению настоящего изобретения препараты в форме капсул заполнены пеллетами, содержащими клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли и соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли. Пеллеты могут содержать оба из клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей и соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей в одной частице и также могут содержать только одно из клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей либо соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей в одной частице, соответственно.

Согласно одному конкретному воплощению настоящего изобретения таблетка может представлять собой однослойную таблетку или многослойную таблетку. Многослойная таблетка может представлять собой, например, двухслойную таблетку или трехслойную таблетку, и в ней может присутствовать слой, не содержащий активный ингредиент.

Согласно одному воплощению настоящего изобретения клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли и соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли могут быть получены в форме, исключающей их прямой физической контакт друг с другом. Такое блокирование физического контакта может быть более благоприятно для сохранения стабильности, например, так что образование посторонних примесей сведено к минимуму благодаря контролю физико-химических реакций или взаимодействий между лекарственными средствами.

Согласно одному воплощению настоящего изобретения комбинация, содержащая клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли и соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли может быть изготовлена в форме набора. Набор содержит по отдельному препарату, содержащему один активный ингредиент, соответственно, и возможно может содержать другие элементы, например дополнительные реагенты, руководство по использованию или тому подобное.

Дополнительно к клопидогрелу или его фармацевтически приемлемым солям и соединению формулы 1 или его фармацевтически приемлемым солям фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать другие антитромбоцитарные агенты в качестве активного ингредиента. Также фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить последовательно или одновременно с традиционным терапевтическим агентом и можно вводить по схеме однократного или многократного введения.

В настоящем изобретении термин "введение" означает предоставление активного ингредиента субъектам любым подходящим способом, и фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить любыми общепринятыми путями введения, при условии что такая композиция может достичь ткани-мишени.

Также композицию по настоящему изобретению можно вводить с помощью любых устройств, способных доставлять активный ингредиент к органу-мишени.

В настоящем изобретении термин "субъекты" включает млекопитающих, таких как человек, морские свинки, обезьяны, коровы, лошади, свиньи, курицы, индейки, перепелки, кошки, собаки, мыши, крысы или кролики, но не ограничиваясь ими, и предпочтительно представляет собой человека.

(3) Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, при условии что они не мешают действию активного ингредиента по настоящему изобретению. В качестве вспомогательных веществ также можно использовать любые фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, традиционно используемые в каждой из лекарственных форм, например, наполнители, разрыхлители, связывающие вещества, пластификаторы, скользящие вещества, агенты для покрытия (для придания свойств влагостойкости или растворимости в кишечнике), агенты для подведения pH, растворители, смазывающие вещества, консерванты, буферы, подсластители, увлажнители, суспендирующие агенты, красители, ароматизаторы, эксципиенты и так далее.

Согласно одному конкретному воплощению настоящего изобретения гранулы или пеллеты, содержащие клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли, содержат фармацевтически приемле-

мые наполнители, разрыхлители, связывающие вещества, пластификаторы, скользящие вещества, агенты для покрытия и агенты для подведения pH.

Согласно одному конкретному воплощению настоящего изобретения гранулы или пеллеты, содержащие соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли, содержат фармацевтически приемлемые связывающие вещества, разрыхлители и скользящие вещества.

Гранулы или пеллеты можно вводить в лекарственной форме препарата в форме гранул или препарата в форме пеллет, соответственно, и также можно вводить таким образом, что гранулами или пеллетами заполнены капсулы, или гранулы или пеллеты спрессованы и изготовлены в форме таблеток.

В настоящем изобретении в качестве наполнителей можно использовать следующие вещества, без ограничения: микрокристаллическую целлюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу, пропиленгликоль, лактозу, сахар-рафинад, глюкозу, фруктозу, декстрин, маннит, альгинат натрия, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилкрахмал, осажденный карбонат кальция, синтетический силикат алюминия, гидрофосфат кальция, сульфат кальция, хлорид натрия, гидрокарбонат натрия, очищенный ланолин, каолин, мочевины, коллоидный силикагель, казеин, примойел, их смеси или им подобное.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения наполнители в гранулах или пеллетах, содержащих клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли, могут быть выбраны из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, лактозы, декстрина, маннита, сахара-рафинада, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, осажденного карбоната кальция и гидрофосфата кальция или их смесей.

В настоящем изобретении в качестве разрыхлителей можно использовать следующие вещества, без ограничения: гуаровую камедь, ксантановую камедь, крахмалгликолят натрия, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, кроскармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу, поперечносшитый поливинилпирролидон, кукурузный крахмал, желатинизированный крахмал, декстран, маннит, карбоксиметилцеллюлозу натрия и карбоксиметилцеллюлозу кальция, альгинат натрия или альгиновую кислоту, алюмосиликат магния, ангидрид кремниевой кислоты, бентонит, монтмориллонит, вигум, бикарбонат натрия, лимонную кислоту, карбоксиметилцеллюлозу, поперечносшитый поливинилпирролидон, прежелатинизированный крахмал, их смеси или им подобное.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения разрыхлители могут быть выбраны из группы, состоящей из крахмалгликолята натрия, кроскармеллозы натрия, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, поперечносшитого поливинилпирролидона, кукурузного крахмала или прежелатинизированного крахмала.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения разрыхлители в гранулах или пеллетах, содержащих клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли, могут быть выбраны из группы, состоящей из гуаровой камеди, ксантановой камеди, крахмалгликолята натрия, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, кроскармеллозы натрия, кукурузного крахмала, желатинизированного крахмала, декстрина, карбоксиметилцеллюлозы натрия и карбоксиметилцеллюлозы кальция, алюмосиликата магния и ангидрида кремниевой кислоты и их смесей.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения разрыхлители в гранулах или пеллетах, содержащих соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли, могут быть выбраны из группы, состоящей из крахмалгликолята натрия, кукурузного крахмала, бентонита, гуаровой камеди, ксантановой камеди, альгината натрия или альгиновой кислоты, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, микрокристаллической целлюлозы, маннита, алюмосиликата магния, кроскармеллозы натрия (например, Ac-Di-Sol®), поперечносшитого поливинилпирролидона и их смесей.

В настоящем изобретении в качестве связывающих веществ можно использовать следующие вещества, без ограничения: альгиновую кислоту, альгинат натрия, карбомер, коповидон, крахмал, прежелатинизированный крахмал, полиэтиленгликоль, сополимер поливинилпирролидона, производное поливинила, микрокристаллическую целлюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и их соли, желатин, аравийскую камедь, казеинат натрия, декстрин, маннит, лактозу, ксантановую камедь, коллоидный диоксид кремния, их смеси или им подобное.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения связывающие вещества в гранулах или пеллетах, содержащих клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли, могут быть выбраны из группы, состоящей из альгиновой кислоты, карбомера, коповидона, крахмала, прежелатинизированного крахмала, производного поливинила, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы и их солей, желатина, аравийской камеди и казеината натрия или их смесей.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения связывающие вещества в гранулах или пеллетах, содержащих соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли, могут быть выбраны из группы, состоящей из ксантановой камеди, альгината натрия, желатина, аравийской камеди, декстрина, крахмала, маннита, лактозы, микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния, полиэтиленгликоля, сополимера поливинилпирролидона, гидроксипропилцеллюлозы,

гидроксипропилметилцеллюлоза или их смесей.

В настоящем изобретении в качестве скользящих веществ можно использовать следующие вещества, без ограничения: тальк, стеариновую кислоту и ее соли (например стеарат кальция, стеарат магния или стеарат цинка), стеарилфумарат натрия, диоксид кремния, глицерилмоноостеарат, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, стеарилфумарат натрия, глицерилмоноолеат, глицерилмоноостеарат, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, парафины, их смеси или им подобное.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения скользящие вещества в гранулах или пеллетах, содержащих клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли, могут быть выбраны из группы, состоящей из талька, стеариновой кислоты и ее солей, стеарилфумарата натрия, диоксида кремния, глицерилмоноостеарата, полиэтиленгликоля и их смесей.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения в качестве скользящих веществ в гранулах или пеллетах, содержащих соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли, можно использовать следующие вещества, без ограничения: стеариновую кислоту, стеарат кальция, стеарат магния, бензоат натрия, стеарилфумарат натрия, глицерилмоноолеат, глицерилмоноостеарат, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, стеарат цинка, парафины и так далее.

В настоящем изобретении пластификаторы могут быть выбраны из группы, состоящей из гликолей, сложных эфиров, ацетилсиликонового масла, триэтилцитрата, глицерина, производного глицерина и их смесей.

В настоящем изобретении агенты для покрытия могут быть выбраны из группы, состоящей из метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, метилгидроксиэтилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, целлюлозной камеди, ацетобутирата целлюлозы, нитроцеллюлозы, их солей и их смесей.

В настоящем изобретении агенты для подведения pH содержат органическую кислоту, и эта органическая кислота может быть выбрана из группы, состоящей из лимонной кислоты, соляной кислоты, молочной кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, серной кислоты, винной кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и их смесей.

Согласно одному предпочтительному воплощению настоящего изобретения агенты для подведения pH могут представлять собой один или более чем один агент, выбранный из группы, состоящей из лимонной кислоты, винной кислоты, фумаровой кислоты, молочной кислоты, фосфорной кислоты и яблочной кислоты.

В настоящем изобретении разбавители могут быть выбраны из группы, состоящей из крахмала, молочной кислоты, сахара-рафинада, декстрина, декстрозы, микрокристаллической целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, маннита, сорбита, ксилита, изомальта, сахарозы, гидрофосфата кальция, коллоидного диоксида кремния или их смесей.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения разбавители могут быть выбраны из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, крахмала, декстрина, лактозы, сахарозы, маннита, ксилита, изомальта, сорбита или их смесей.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения связывающие вещества и агенты для покрытия могут представлять собой одно вещество или комбинацию из двух или более чем двух веществ, выбранных из группы, состоящей из карбоксиметилцеллюлозы натрия, этилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, поливинилпирролидона, ксантановой камеди, альгината натрия и желатина.

Объем настоящего изобретения не ограничен использованием этих вспомогательных веществ, и вспомогательные вещества могут содержаться в общепринятом диапазоне доз по выбору специалистов в данной области техники.

(4) Способ лечения.

Также в настоящем изобретении предложен способ предупреждения или лечения у субъектов заболеваний, связанных с тромбообразованием, включающий стадию введения субъектам, нуждающимся в этом, фармацевтической композиции, содержащей клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли и соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента. Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят в терапевтически эффективном количестве.

В настоящем изобретении выражение "заболевания, связанные тромбообразованием" означает заболевание, причиной которого могут быть блокады кровеносных сосудов, вызванные тромбами, и может относиться к инсульту, тромбозу, эмболии, инфаркту миокарда или им подобному, но не ограничиваясь ими.

В настоящем изобретении выражение "фармацевтически эффективное количество" означает количество, достаточное для лечения заболевания при приемлемом соотношении польза/риск, применимом для медицинского использования, и уровень эффективного количества можно определить в соответствии с факторами, включающими тип заболевания пациента, тяжесть заболевания, активность лекарственного средства, чувствительность к лекарственному средству, время введения, путь введения и скорость выве-

дения, период лечения и одновременно используемые лекарственные средства, а также другие факторы, хорошо известные в области медицины. В учете всех вышеуказанных факторов, важно вводить такое количество, при котором максимальный эффект может быть достигнут при минимальном количестве без побочного эффекта, причем такое количество легко может определить специалист в данной области техники.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить перорально или вводить различными путями, включая внутривенное, внутривентральное, подкожное, ректальное, местное введение и так далее, и можно вводить млекопитающим, таким как человек, крысы, мыши, домашний скот и так далее.

В частности, в композиции по настоящему изобретению суточная доза клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей составляет от 10 до 300 мг, предпочтительно от 75 до 300 мг, в расчете на взрослого. Также в композиции по настоящему изобретению суточная доза соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей составляет от 10 до 200 мг в расчете на взрослого. Однако объем настоящего изобретения не ограничен этой дозировкой.

В настоящем изобретении термином "предупреждение" обозначены все действия, которые подавляют или замедляют появление, распространение или рецидив заболеваний вследствие введения композиции по настоящему изобретению, и термином "лечение" обозначены все действия, вследствие которых симптом заболевания уменьшает проявление или претерпевает благоприятное изменение при введении композиции по настоящему изобретению.

(5) Терапевтическое применение.

В настоящем изобретении предложено применение клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей и соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей в предупреждении или лечении заболеваний, связанных с тромбообразованием. Для предупреждения или лечения заболеваний, связанных с тромбообразованием, клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли и соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли можно объединять с приемлемыми адьювантами, разбавителями, носителями и так далее, и можно изготавливать в форме комплексного препарата вместе с другими активными агентами, таким образом достигая синергического действия активных компонентов.

(6) Применение для изготовления лекарственного средства.

В настоящем изобретении предложено применение клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей и соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей в изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения заболеваний, связанных с тромбообразованием. При изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения заболеваний, связанных с тромбообразованием, клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли и соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли можно объединять с приемлемыми адьювантами, разбавителями, носителями и так далее, и можно изготавливать в форме комплексного препарата вместе с другими активными агентами, таким образом достигая синергического действия активных компонентов.

Применяют те же вещества, которые упомянуты для композиции, способа лечения и применения по настоящему изобретению, если они не противоречат друг другу.

Полезные эффекты.

Настоящее изобретение демонстрирует эффект по предупреждению и лечению расстройств желудочно-кишечного тракта, вызванных действием клопидогрела при одновременном поддержании лечебного эффекта клопидогрела путем использования соединения формулы 1, то есть ингибитора секреции желудочной кислоты, в комбинации с клопидогрелом.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлен график, демонстрирующий концентрацию клопидогрела в крови при комбинированном введении клопидогрела и эзомепразола.

На фиг. 2 представлен график, демонстрирующий концентрацию клопидогрела в крови при комбинированном введении клопидогрела и соединения формулы 1.

На фиг. 3 представлен результат тестирования совместимости при смешивании с родственным клопидогрелу веществом А (Imp-A означает Примесь А).

На фиг. 4 представлен результат тестирования совместимости при смешивании с родственным клопидогрелу веществом С (Imp-C означает Примесь С).

На фиг. 5 представлен результат тестирования совместимости при смешивании по параметрам содержания клопидогрела и соединения формулы 1.

На фиг. 6 представлен график, демонстрирующий концентрацию клопидогрела в крови.

На фиг. 7 представлен график, демонстрирующий концентрацию соединения формулы 1 в крови.

На фиг. 8 представлен график, демонстрирующий элюцию клопидогрела при pH 4,0.

На фиг. 9 представлен график, демонстрирующий элюцию клопидогрела в воде.

На фиг. 10 представлен график, демонстрирующий элюцию соединения формулы 1 при pH 4,0.

На фиг. 11 представлен график, демонстрирующий элюцию соединения формулы 1 в воде.

Примеры

Здесь и далее настоящее изобретение будет описано более подробно с помощью примеров воплощений. Однако эти примеры воплощений представлены исключительно с целью иллюстрации настоящего изобретения, и следовательно не ограничивают объем настоящего изобретения.

Пример 1: Капсулы, содержащие pellets клопидогрела и гранулы соединения формулы 1 вместе.

А. Получение pellets клопидогрела.

Pellets клопидогрела получали в соответствии с компонентами и их содержанием, как показано в следующей табл. 1.

Смесь готовили путем растворения винной кислоты, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, диметикона и талька в этаноле. После этого pellets готовили путем распыления этой смеси на шарики сахара-рафинада с помощью гранулятора с кипящим слоем (GPCG-1, Glatt GmbH, Germany). Смесь, в которой гидросульфат клопидогрела, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, триэтилцитрат и тальк были растворены в изопропиловом спирте, распыляли на pellets, полученные как описано выше, с использованием того же оборудования, на котором получали pellets клопидогрела.

Условия нанесения покрытия были следующими: температура приточного воздуха $60\pm 5^\circ\text{C}$, температура выходящего воздуха $45\pm 5^\circ\text{C}$, параметры воздушного потока при $40\pm 20\%$, давление распыления $1,5\pm 0,5$ бар ($1,5\pm 0,5\times 10^5$ Па) и скорость распыления $10\pm 5\text{g}$.

Таблица 1

Название компонента	Количество (мг)
Шарики сахара-рафинада	50,0
Гидросульфат клопидогрела	97,875
Винная кислота	50,0
Гидроксипропилцеллюлоза	18,5
Гидроксипропилметилцеллюлоза	9,6
Диметикон	0,6
Триэтилцитрат	1,0
Тальк	5,425

Б. Получение гранул соединения формулы 1.

Гранулы соединения формулы 1 получали в соответствии с компонентами и их содержанием, как показано в следующей табл. 2.

Соединение формулы 1, маннит, микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу натрия смешивали, после чего в полученную смесь добавляли связующий раствор, содержащий гидроксипропилцеллюлозу и очищенную воду, так чтобы осуществить процесс перемешивания и сушки. По окончании сушки выполняли регулирование по размеру, после которого коллоидный диоксид кремния и стеарат магния смешивали, таким образом завершая получение гранул соединения формулы 1.

Таблица 2

Название компонента	Количество (мг)
Соединение формулы 1	50,0
Маннит	50,0
Микрокристаллическая целлюлоза	80,0
Кроскармеллоза натрия	10,0
Гидроксипропилцеллюлоза	6,0
Коллоидный диоксид кремния	2,0
Стеарат магния	2,0

233 мг pellets клопидогрела, полученных как описано выше, и 200 мг гранул соединения формулы 1 помещали в твердые капсулы с получением препаратов фармацевтической композиции по настоящему изобретению в форме капсул.

Пример 2-1: Получение комплексных pellets, содержащих клопидогрел и соединение формулы 1 вместе.

Комплексные pellets, содержащие гидросульфат клопидогрела и соединение формулы 1, получали в соответствии с компонентами и их содержанием, как показано в следующей табл. 3.

Смесь готовили путем растворения винной кислоты, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропил-

метилцеллюлозы, диметикона и талька в этаноле, после чего полученную в результате смесь распыляли на шарики сахара-рафинада с помощью гранулятора с кипящим слоем (GPCG-1, Glatt GmbH, Germany) с получением таким образом пеллет. Смесь, в которой соединение формулы 1, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, триэтилцитрат и тальк были растворены в изопропиловом спирте и этаноле, распыляли на пеллеты, полученные как описано выше, с использованием того же оборудования, с получением пеллет соединения формулы 1. Гидросульфат клопидогрела, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, триэтилцитрат и тальк растворяли в изопропиловом спирте, таким образом получая раствор для нанесения покрытия. Пеллеты соединения формулы 1, полученные как описано выше, покрывали раствором для нанесения покрытия путем использования гранулятора с кипящим слоем, таким образом получая комплексные пеллеты, содержащие клопидогрел и соединение формулы 1 вместе.

Нанесение покрытия осуществляли в тех же условиях, как описано в примере 1.

Таблица 3

Название компонента	Количество (мг)
Шарики сахара-рафинада	50,0
Гидросульфат клопидогрела	97,875
Соединение формулы 1	50,0
Винная кислота	50,0
Гидроксипропилцеллюлоза	22,5
Тальк	7,625
Гидроксипропилметилцеллюлоза	14,7
Диметикон	0,6
Триэтилцитрат	1,7

Пример 2-2: Получение комплексных пеллет, содержащих клопидогрел и соединение формулы 1 вместе.

Комплексные пеллеты, содержащие гидросульфат клопидогрела и соединение формулы 1, получали в соответствии с компонентами и их содержанием, как показано в следующей табл. 4.

Соединение формулы 1, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, триэтилцитрат и тальк растворяли в растворителе, то есть изопропиловом спирте и этаноле, таким образом получая раствор для нанесения покрытия. Раствор для нанесения покрытия, полученный как описано выше с использованием гранулятора с кипящим слоем (GPCG-1, Glatt GmbH, Germany), распыляли на шарики сахара-рафинада, таким образом получая пеллеты соединения формулы 1. Смесь, в которой винная кислота, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, диметикон и тальк растворены в этаноле, распыляли на пеллеты соединения формулы 1, полученные для осуществления нанесения покрытия. Гидросульфат клопидогрела, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, триэтилцитрат и тальк растворяли в изопропиловом спирте с получением раствора для нанесения покрытия, после чего пеллеты, полученные как описано выше, дополнительно покрывали этим раствором для нанесения покрытия, таким образом получая комплексные пеллеты, содержащие клопидогрел и соединение формулы 1 вместе.

Нанесение покрытия осуществляли в тех же условиях, как описано в примере 2-1.

Таблица 4

Название компонента	Количество (мг)
Шарики сахара-рафинада	50,0
Гидросульфат клопидогрела	97,875
Соединение формулы 1	50,0
Винная кислота	25,0
Гидроксипропилцеллюлоза	22,0
Тальк	7,625
Гидроксипропилметилцеллюлоза	14,1
Диметикон	0,6
Триэтилцитрат	1,8

Примеры 3-5. Однослойные и двухслойные таблетки, содержащие гранулы клопидогрела и соединения формулы 1.

Для получения лекарственной формы по настоящему изобретению гранулы, содержащие клопидогрел, получали следующим образом.

Таблица 5

	Пример 3	Пример 4	Пример 5
Лекарственная форма	Однослойная таблетка	Двухслойная таблетка	Двухслойная таблетка
Название компонента	Количество (единиц: мг)		
Гидросульфат клопидогрела	97,875	то же, что и слева	97,875
Микрокристаллическая целлюлоза	124,125		61,125
Маннит	-		40,0
Кроскармеллоза натрия	15,0		19,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	15,0		15,0
Коллоидный диоксид кремния	3,0		3,0
Тальк	-		3,0
Стеарилфумарат натрия	5,0		-
Б из Примера 1	200,0		200,0

Гидросульфат клопидогрела, микрокристаллическую целлюлозу, маннит и кроскармеллозу натрия смешивали в соответствии с компонентами и их содержанием, как показано в табл. 5, после чего раствор связующего вещества, содержащий гидроксипропилметилцеллюлозу, растворенную в смешанном растворе ацетон/вода, добавляли в полученную в результате смесь, таким образом осуществляя процесс нанесения покрытия и сушки гранул. По окончании сушки выполняли регулирование по размеру, после чего микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, коллоидный диоксид кремния и стеарилфумарат натрия смешивали с получением таким образом гранул клопидогрела.

Гранулы клопидогрела, полученные как описано выше, и гранулы соединения формулы 1, полученные в разделе Б примера 1, спрессовывали и формировали в таблетки следующим образом.

1) Пример 3: Прессование таблеток после смешивания гранул клопидогрела и гранул соединения формулы 1.

2) Примеры 4-5: Прессование таблеток в двухслойные таблетки путем формирования гранул клопидогрела (первый слой) и гранул соединения формулы 1 (второй слой).

Пример 6: Многослойные таблетки, содержащие гранулы клопидогрела и гранулы соединения формулы 1 вместе.

Композиционный состав гранул, содержащих клопидогрел, показан в таблице 6, и способ их получения был таким же как описано в примерах 3-5.

Таблица 6

Название компонента	Количество (единиц:мг)
Гидросульфат клопидогрела	97,875
Микрокристаллическая целлюлоза	112,125
Кроскармеллоза натрия	20,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	15,0
Коллоидный диоксид кремния	5,0
Стеарилфумарат натрия	5,0
Промежуточный слой фармацевтических вспомогательных веществ	50,0-100,0
Б из Примера 1	200,0

Гранулы клопидогрела, полученные как описано выше, гранулы соединения формулы 1, полученные на стадии Б примера 1, и промежуточный слой фармацевтических вспомогательных веществ спрессовывали и формировали в многослойные таблетки. Для промежуточного слоя фармацевтических вспомогательных веществ можно использовать все традиционно используемые вспомогательные вещества, например, следующие: микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит, крахмал, гидроксипропил-

целлюлозу с низкой степенью замещения и им подобные, которые были признаны удовлетворяющими требованиям по результатам тестирования совместимости при смешивании с двумя лекарственными средствами.

Экспериментальный пример 1: Оценочный тест взаимодействий лекарственных средств в неклинических моделях.

Для определения действия эзомепразола (лекарственное средство класса PPI (ингибитор протонного насоса)) и соединения формулы 1 на лечебный эффект клопидогрела проводили тест фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств следующим образом: 20 мг клопидогрела и 20 мг эзомепразола или 50 мг соединения формулы 1 вводили в комбинации собакам породы бигль однократно или повторными введениями (в течение семи суток).

Более конкретно, клопидогрел вводили повторными введениями десяти собакам породы бигль в течение семи суток, после чего этим собакам вводили эзомепразол и соединение формулы 1 в комбинации в равновесном состоянии в течение семи суток, причем кровь брали у них на сутки 5, 8 и 14 для проведения фармакокинетического анализа до и после введения.

Результаты этого исследования показаны на фиг. 1-2. На фиг. 1 и 2 представлены графики, показывающие концентрацию активных метаболитов клопидогрела в крови, которую измеряли после введения эзомепразола и соединения формулы 1 в комбинации, соответственно. Было показано, что AUC (площадь под кривой) активных метаболитов клопидогрела находится на уровне 85% при повторном введении в комбинации с эзомепразолом, и что AUC активных метаболитов клопидогрела составляет 120% при повторном введении в комбинации с соединением формулы 1. Таким образом, было определено, что риск лекарственных взаимодействий между клопидогрелом и соединением формулы 1 является низким.

Экспериментальный пример 2: Тест на совместимость при смешивании.

Тест на совместимость при смешивании с вспомогательными веществами проводили для условий, в которых использовался только клопидогрел и клопидогрел, смешанный с соединением формулы 1.

Соотношение вспомогательных веществ и основного компонента регулировали, после чего оценивали изменение их содержания и примесей в условиях ускоренного тестирования (40°C/относительная влажность (RH) 75%) в течение четырех недель, результаты которого представлены на фиг. 3-5.

При изучении результатов, представленных на фиг. 3-5, упомянутых выше, можно видеть, что стабильность лекарственного средства ухудшается вследствие явления эвтектики между двумя компонентами, если клопидогрел попадает в прямой контакт с соединением формулы 1, несмотря на выбор вспомогательных веществ, способных поддерживать стабильность клопидогрела.

Экспериментальный пример 3: Фармакокинетическая оценка комплексного препарата клопидогрела и соединения формулы 1 на собаках породы бигль.

Фармакокинетическую оценку проводили на препаратах примера 1 (капсулы, содержащие пеллеты клопидогрела и гранулы соединения формулы 1) и примера 5 (многослойные таблетки, содержащие гранулы клопидогрела и гранулы соединения формулы 1), которые представляют собой различные типы комплексных препаратов по настоящему изобретению. Таблетки Plavix (сравнительный пример 1) и таблетки соединения формулы 1 50 мг (сравнительный пример 2) использовали в качестве сравнительного примера.

Более конкретно, тест на 12 собаках породы бигль был проведен в условиях однократного введения, голодания, 3×3 и перекрестного исследования, и результаты оценки концентраций метаболитов клопидогрела и соединения формулы 1 в крови в сравнительных примерах и примерах показаны на фиг. 6 и 7.

Было показано, что AUC в примере 1 составляет 96%, и AUC в примере 5 составляет 101%, исходя из AUC в сравнительном примере 1. Соответственно, было определено, что различные лекарственные формы в комплексной фармацевтической композиции, содержащей клопидогрел и соединение формулы 1, выполнены с одновременным решением проблемы снижения лечебного эффекта клопидогрела, и таким образом можно видеть, что задачи настоящего изобретения достигнуты.

Экспериментальный пример 4: Сравнительный тест элюции.

Сравнительный тест элюции выполняли Методом II (Метод с использованием лопастной мешалки) из методов тестирования элюции из общих методов тестирования Фармакопеи Кореи (КР). Анализ проводили методом HPLC в условиях, когда объем элюата составлял 900 мл при скорости вращения лопастей 50 об/мин, температуре 37±0,5°C и длине волны детекции 240, 262 нм. В сравнительном тесте элюции таблетки Плавикс (Сравнительный пример 1) и таблетки соединения формулы 1 50 мг (сравнительный пример 2) использовали в качестве группы сравнения.

После начала элюции проводили сравнительную оценку при накопленной скорости элюции в течение 60 мин, и скорость элюции при pH 4,0 показана на фиг. 8 и 10, в то время как скорость элюции в воде показана на фиг. 9 и 11.

Экспериментальный пример 5: Тест на стабильность.

Оценку стабильности перпаратов из вышеописанных примеров в течение одного месяца проводили в условиях ускоренного тестирования (40°C), и ее результаты показаны в табл. 7. Препараты всех примеров удовлетворяли требуемым критериям стабильности.

Таблица 7

			Сравнительный Пример 1	Сравнительный Пример 2	Пример 1	Пример 2-1	Пример 3	Пример 4	Пример 5
Гидросульфат клопидогрела	Примесь А (%)	Исходно	Н/О	-	0,01	Н/О	Н/О	Н/О	0,03
		1 месяц	0,03	-	0,03	0,03	0,09	0,11	0,30
	Примесь С (%)	Исходно	0,29	-	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	0,02
		1 месяц	0,30	-	Н/О	0,01	0,07	0,06	0,06
Соединение формулы 1	Примесь 1 (%)	Исходно	-	0,10	0,11	0,11	0,10	0,10	0,10
		1 месяц	-	0,09	0,15	0,15	0,15	0,15	0,11
	Примесь 2 (%)	Исходно	-	0,01	0,03	0,03	0,02	0,01	0,05
		1 месяц	-	Н/О	0,05	0,09	0,06	0,03	0,01
	Примесь 3 (%)	Исходно	-	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О
		1 месяц	-	Н/О	Н/О	0,01	0,01	Н/О	Н/О

Н/О - не определено.

Экспериментальный пример 6: Тест на стабильность.

Оценку стабильности препаратов примеров 1 и 6, описанных выше, в течение шести месяцев выполняли в реальных условиях хранения, и они удовлетворяли всем критериям стабильности.

Таблица 8

			Исходно	Условия длительного тестирования (25°C)		Условия ускоренного тестирования (40°C)	
				3 месяца	6 месяцев	3 месяца	6 месяцев
Пример 1	Гидросульфат клопидогрела	Содержание (%)	98,4	98,0	99,9	96,7	98,9
		Примесь 1 (%)	0,01	0,01	0,03	0,02	0,04
		Примесь 2 (%)	0,05	0,14	0,13	0,16	0,15
	Соединение формулы 1	Содержание (%)	99,2	98,8	99,7	96,8	98,1
		Примесь 1 (%)	0,11	0,12	0,20	0,11	0,20
		Примесь 2 (%)	0,04	0,08	0,06	0,12	0,06
	Примесь 3 (%)	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	
Пример 6	Гидросульфат клопидогрела	Содержание (%)	102,5	102,3	101,9	100,9	102,9
		Примесь 1 (%)	0,01	0,01	0,02	0,01	0,05
		Примесь 2 (%)	0,07	0,19	0,12	0,22	0,31
	Соединение формулы 1	Содержание (%)	100,1	99,3	99,3	97,2	99,2
		Примесь 1 (%)	0,11	0,12	0,12	0,11	0,12
		Примесь 2 (%)	0,04	0,06	0,06	0,09	0,06
	Примесь 3 (%)	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	

Н/О - не определено.

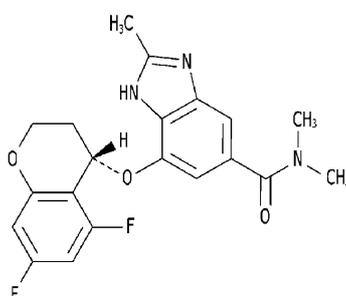
Из вышеприведенного описания специалисту в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение, понятно, что настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без изменения его технической идеи или существенных признаков. В этом отношении следует понимать, что примеры воплощений, описанные выше, являются иллюстративными во всех аспектах и не предназначены ограничивать объем настоящего изобретения. Следует понимать, что объем настоящего изобретения включает все модификации или измененные формы, полученные исходя из значения и объема прилагаемой формулы изобретения, а также их эквиваленты, скорее чем подробные описания выше. Промышленная применимость.

Настоящее изобретение характеризуется проявлением эффекта предупреждения и лечения расстройств желудочно-кишечного тракта, возникающих в результате действия клопидогрела, при одновременном сохранении лечебного эффекта клопидогрела, таким образом, что клопидогрел используют в комбинации с соединением формулы 1, то есть ингибитором секреции желудочной кислоты. Таким образом, ожидается, что настоящее изобретение можно с пользой применять в соответствующей фармацевтической области.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли и соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента:

Формула 1



где указанная композиция представляет собой препарат в форме гранул, препарат в форме пеллет, препарат в форме таблеток или препарат в форме капсул, и

где в указанной композиции отсутствует прямой контакт клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей и соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей друг с другом.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где содержание клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей составляет от 10 до 300 мг.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, где содержание соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей составляет от 10 до 200 мг.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, предназначенная для перорального введения.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, дополнительно содержащая одно или более чем одно вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из разбавителей, разрыхлителей, связывающих веществ, агентов для подведения pH, скользящих веществ и агентов для покрытия.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, где разбавители представляют собой одно или более чем одно вещество, выбранное из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, крахмала, декстрина, лактозы, сахарозы, маннита, ксилита, изомальта и сорбита.

8. Фармацевтическая композиция по п.6, где разрыхлители представляют собой одно или более чем одно вещество, выбранное из группы, состоящей из крахмалгликолята натрия, кроскармеллозы натрия, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, поперечносшитого поливинилпирролидона, кукурузного крахмала или прежелатинизированного крахмала.

9. Фармацевтическая композиция по п.6, где связывающие вещества и агенты для покрытия представляют собой одно вещество или комбинацию из двух или более веществ, выбранных из группы, состоящей из карбоксиметилцеллюлозы натрия, этилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилпирролидона, ксантановой камеди, альгината натрия и желатина.

10. Фармацевтическая композиция по п.6, где агенты для подведения pH представляют собой органические кислоты.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, где органическая кислота представляет собой одну или более чем одну кислоту, выбранную из группы, состоящей из лимонной кислоты, винной кислоты, fumarовой кислоты, молочной кислоты, фосфорной кислоты и яблочной кислоты.

12. Фармацевтическая композиция по п.1, где препарат в форме капсул заполнен гранулами или пеллетами, содержащими клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли.

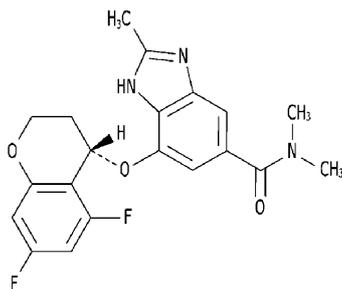
13. Фармацевтическая композиция по п.1, где препарат в форме капсул заполнен гранулами или пеллетами, содержащими соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли.

14. Фармацевтическая композиция по п.1, где препарат в форме капсул заполнен пеллетами с многослойным покрытием, имеющими в своем внутреннем слое одно из клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей или соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей.

15. Фармацевтическая композиция по п.1, предназначенная для антитромбоцитарной терапии.

16. Способ предупреждения или лечения заболеваний, связанных с тромбообразованием, включающий стадию введения субъектам, нуждающимся в этом, фармацевтической композиции, содержащей клопидогрел или его фармацевтически приемлемые соли и соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента:

Формула 1

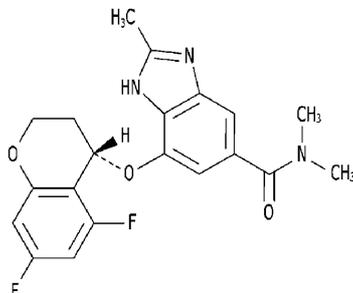


где указанная композиция представляет собой препарат в форме гранул, препарат в форме пеллет, препарат в форме таблеток или препарат в форме капсул, и

где в указанной композиции отсутствует прямой контакт клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей и соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей друг с другом.

17. Применение клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей и соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей для предупреждения или лечения заболеваний, связанных с тромбообразованием:

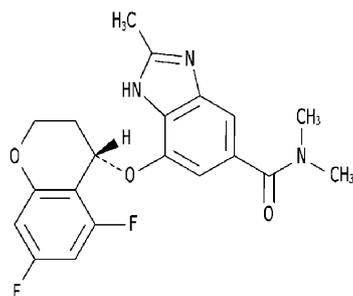
Формула 1



где отсутствует прямой контакт клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей и соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей друг с другом.

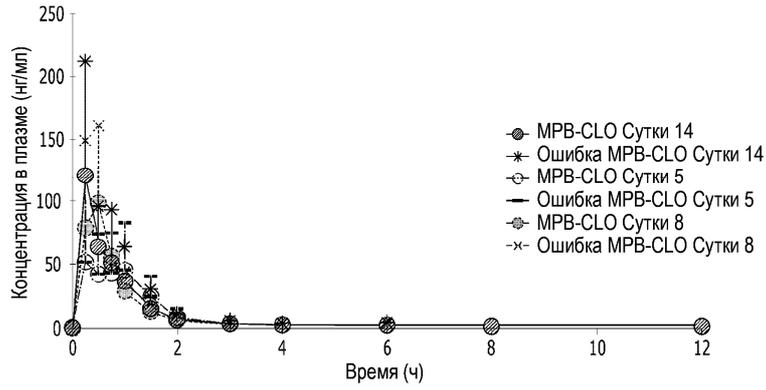
18. Применение клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей и соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей в изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения заболеваний, связанных с тромбообразованием:

Формула 1



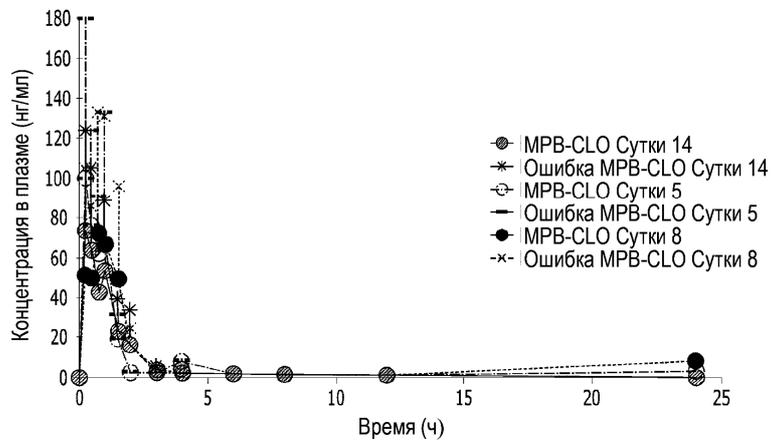
где отсутствует прямой контакт клопидогрела или его фармацевтически приемлемых солей и соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей друг с другом.

MPB-Клопидогрел C~L у собак



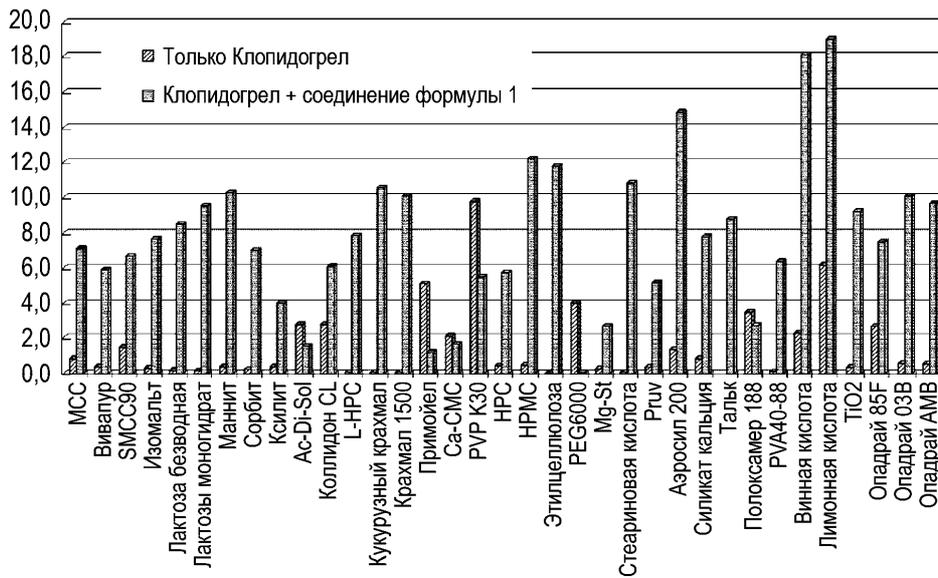
Фиг. 1

MPB-Клопидогрел O~L у собак

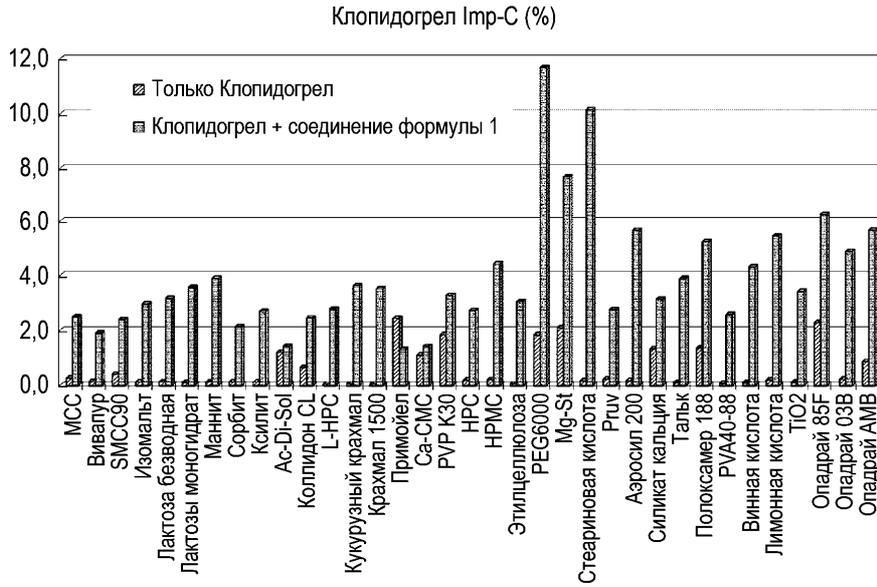


Фиг. 2

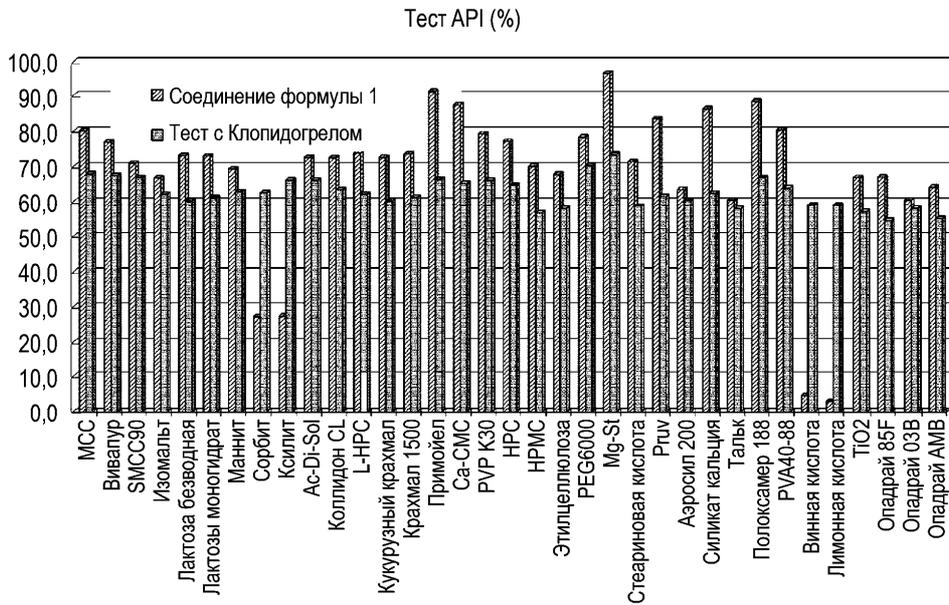
Клопидогрел Imp-A (%)



Фиг. 3

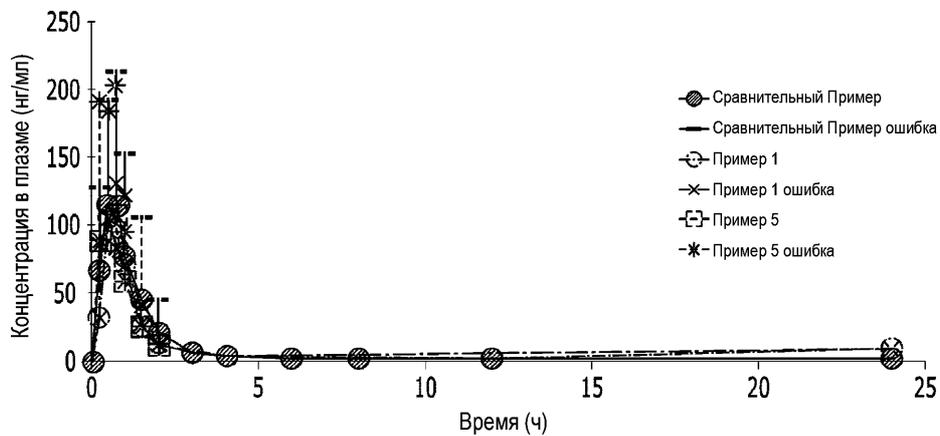


Фиг. 4



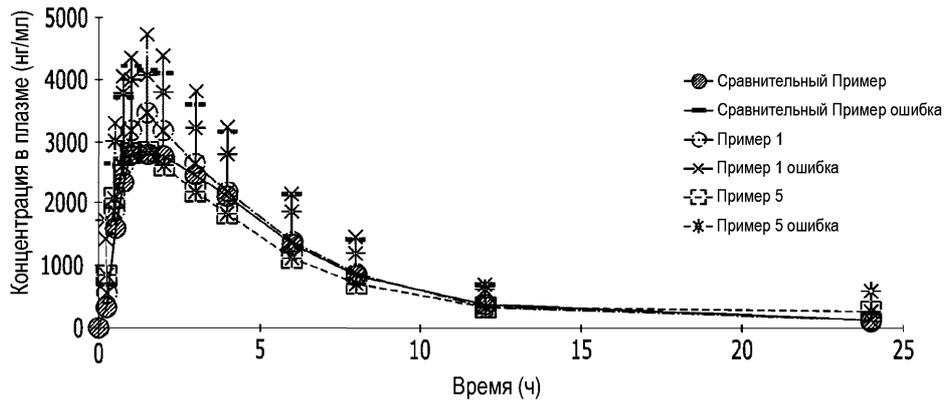
Фиг. 5

Активный метаболит клопидогрела



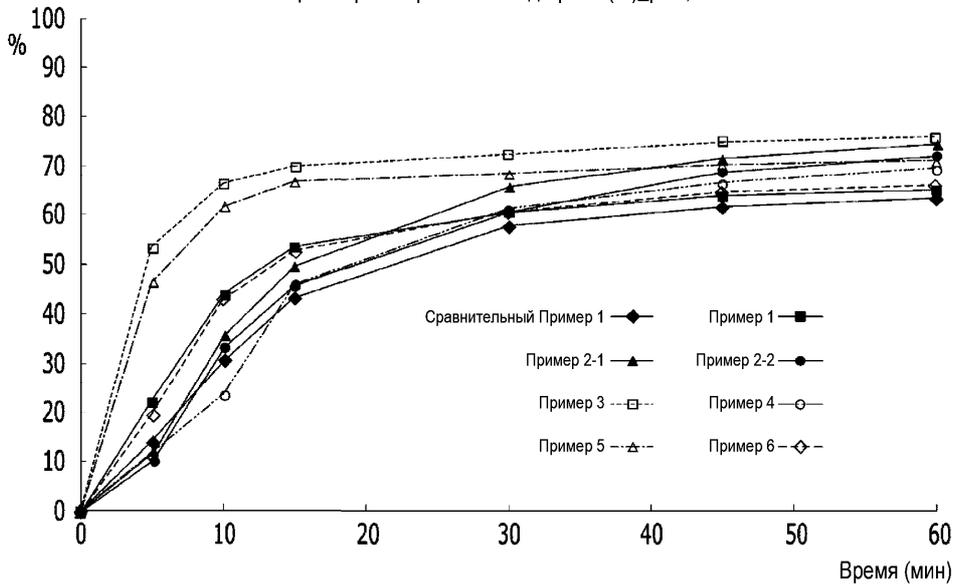
Фиг. 6

Соединение формулы 1



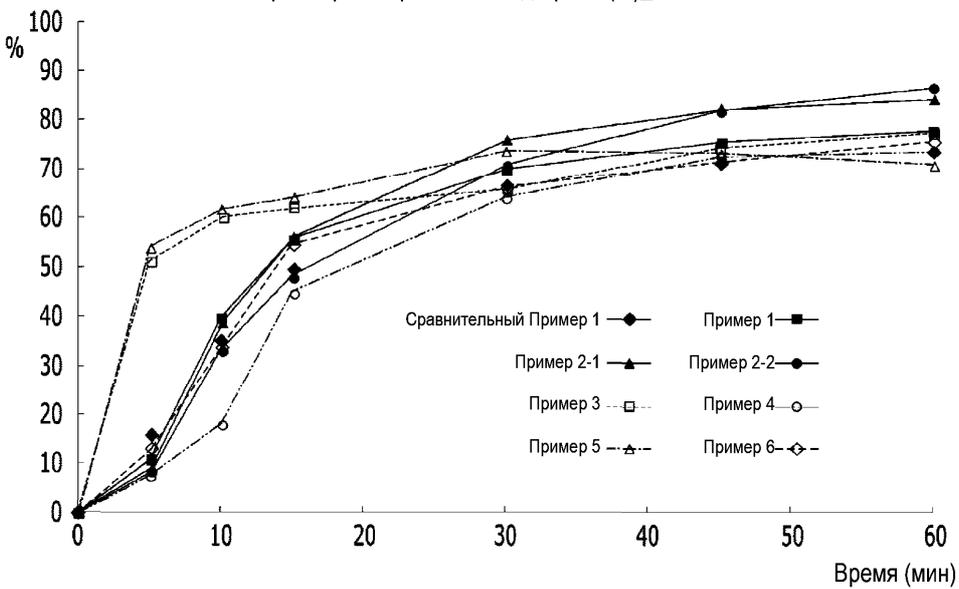
Фиг. 7

Скорость растворения клопидогрела (%)_pH4,0



Фиг. 8

Скорость растворения клопидогрела (%)_DW



Фиг. 9

