

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393376 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.22

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.06.17

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

(31) 10-2021-0078801

(32) 2021.06.17

(33) KR

(86) PCT/KR2022/008582

(87) WO 2022/265442 2022.12.22

(71) Заявитель:

ЭлДжи КЕМ, ЛТД. (KR)

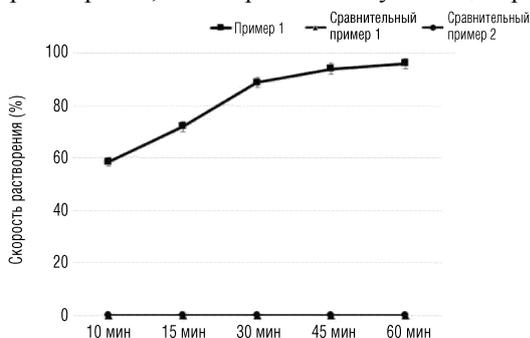
(72) Изобретатель:

Ёо Сок Чхоль, Джан Джоомюн, Ким
Ри Сон, Со Джин А (KR)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к лекарственной форме для перорального применения, которая содержит API, выбранный из 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, и не содержит средства для регулирования уровня pH в качестве вспомогательных веществ. Лекарственная форма для перорального применения согласно настоящему изобретению не содержит средства для регулирования уровня pH, и, таким образом, имеет преимущества, заключающиеся в повышенной продуктивности и удобстве дозирования, а также в высокой скорости растворения, несмотря на высокую концентрацию API.



A1

202393376

202393376

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580011EA/085

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

Область техники

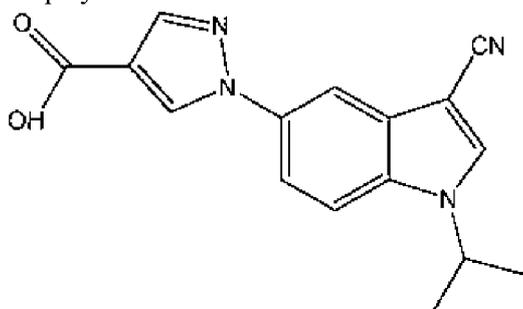
Настоящее изобретение относится к комбинированной лекарственной форме для перорального дозирования, которая содержит 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту в высокой концентрации и имеет превосходную среднюю скорость растворения без включения модификатора pH.

Уровень техники

Ксантиноксидаза представляет собой фермент, превращающий гипоксантин в ксантин, а также превращающий образовавшийся ксантин в мочевую кислоту, а 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 публикации корейского патента № 1751325 (патентный документ 1) описана 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота (формула 1 ниже), а также способ получения соединения; а в публикации корейского патента № 1424013 (патентный документ 2) описаны различные типы кристаллических форм, полученных с применением различных растворителей, а также способ их получения.

Формула 1



В случае комбинированных лекарственных форм для перорального дозирования, в частности, пероральных капсул или таблеток, с целью повышения pH-зависимой абсорбции лекарственного средства обычно применяется способ индуцирования высвобождения лекарственного средства при определенном значении pH путем добавления модификатора pH для увеличения растворимости при желаемом значении pH. Кроме того, помимо применения модификатора pH, высвобождение лекарственного средства контролируется различными способами, которые предотвращают абсорбцию или высвобождение при определенном значении pH, такими как энтеросолюбильное покрытие и энтеросолюбильная инкапсуляция, которые предотвращают растворение или высвобождение желудочной кислотой средства до того, как оно достигнет тонкий

кишечник для индуцирования всасывания в тонком кишечнике, который является основным органом всасывания лекарственного средства.

Соответственно, в случае, когда модификатор pH включен в комбинированную лекарственную форму для перорального дозирования или добавляется энтеросолюбильное покрытие, дополнительно включается вспомогательное вещество или слой покрытия. Таким образом, в случае включения такого модификатора pH или слоя энтеросолюбильного покрытия в комбинированную лекарственную форму для перорального дозирования, содержащий активный фармацевтический ингредиент (API) в высокой дозе, существует проблема, заключающаяся в том, что размер таблетки или капсулы может увеличиться, снижая тем самым удобство дозирования для пациентов, а также повышая себестоимость продукции.

Таким образом, в комбинированной лекарственной форме для перорального дозирования, содержащей 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 (API) в высокой концентрации, существует потребность в разработке комбинированной лекарственной формы для перорального дозирования, которая содержит минимальное количество вспомогательных веществ и демонстрирует высокую скорость растворения при значении pH 6,8, что является желаемым значением pH растворения, обеспечивая тем самым превосходное удобство дозирования для пациентов и продуктивность.

Документы уровня техники

Патентные документы

(Патентный документ 1) 1. Публикация патента Кореи № 1751325 (21 июня 2017 г.) под названием “Новые соединения, эффективные в качестве ингибиторов ксантинооксидазы, способ их получения и содержащая их фармацевтическая композиция” (“*novel compounds effective as xanthine oxidase inhibitors, method for preparing the same, and pharmaceutical composition containing the same*”).

(Патентный документ 2) 2. Публикация патента Кореи № 1424013 (22 июля 2014 г.) под названием “Кристаллическая форма 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты и способ ее получения” (“*1-(3-cyano-1-isopropyl-indol-5-yl)pyrazol-4-carboxylic acid crystalline form and the producing method thereof*”).

Описание

Техническая задача

Целью настоящего изобретения является получение комбинированной лекарственной формы для перорального дозирования, обладающей, в частности, высокой скоростью растворения при желаемом значении pH, составляющем 6,8, и в то же время имеющего высокую концентрацию 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в качестве API.

Решение технической задачи

Настоящее изобретение относится к комбинированной лекарственной форме для

перорального дозирования, которая содержит 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве АРІ и вспомогательные вещества, и при этом обладает, в частности, высокой скоростью растворения при желаемом значении рН даже без включения модификатора рН или слоя энтеросолюбильного покрытия из числа вспомогательных веществ, а также к способу получения комбинированной лекарственной формы для перорального дозирования.

В комбинированной лекарственной форме для перорального дозирования по настоящему изобретению, в случае, когда в качестве среды растворения применяется буфер объемом 900 мл с рН 6,8, а также применяется лопастная мешалка со скоростью вращения 50 об/мин, скорость растворения через 15 минут составляет 65% или больше, скорость растворения через 30 минут составляет 80% или больше, и скорость растворения через 60 минут составляет 90% или больше.

Содержание АРІ, включенного в комбинированную лекарственную форму для перорального дозирования по настоящему изобретению, составляет 50 мг, 100 мг или 200 мг на одну лекарственную форму.

Комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования по настоящему изобретению применяется для лечения или профилактики заболеваний, связанных с ксантиноксидазой, выбранных из группы, состоящей из гиперурикемии, подагры, сердечной недостаточности, сердечно-сосудистого заболевания, гипертонии, диабета, заболевания почек, воспаления и заболевания суставов и воспалительное заболевание кишечника.

Положительные эффекты изобретения

Поскольку комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования, содержащая в качестве АРІ 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль по настоящему изобретению, обладает свойством растворения, которое демонстрирует, в частности, высокую скорость растворения при желаемом значении рН, составляющем 6,8, даже без включения модификатора рН или слоя энтеросолюбильного покрытия, можно ожидать высокую продуктивность вследствие минимального применения добавок и упрощения процесса, а также удобство дозирования пациентом вследствие небольшой массы или размера.

Описание чертежей

На фигуре 1 представлен результат анализа средней скорости растворения (%) таблеток без покрытия в зависимости от значения рН среды растворения (буфера).

На фигуре 2 представлен результат анализа средней скорости растворения (%) капсул в зависимости от значения рН среды растворения (буфера).

Лучший вариант осуществления изобретения

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно.

Если не указано иное, все технические термины, применяемые 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, включено в настоящее описание посредством ссылки полностью.

В настоящем изобретении термины “растворение” и “высвобождение” относятся к явлению, при котором комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования растворяется в буфере в способе испытания на растворение способом с использованием лопастной мешалки в соответствии со способом испытания на растворение согласно Корейской Фармакопее, а скорость растворения или средняя скорость растворения подтверждаются исследованием концентрации АРІ, растворенного в буфере. В настоящем описании термины “растворение” и “высвобождение” имеют аналогичное значение и могут использоваться взаимозаменяемо, не отличаясь друг от друга.

В настоящем изобретении термин “комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования” может представлять собой любую лекарственную форму, известную в данной области, например, но ими не ограничиваясь, таблетки, капсулы, гранулы, порошки, растворы для перорального применения, сиропы или пилюли. Комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования, применяемая в примерах по настоящему изобретению, представляет собой таблетку или капсулу, содержащую АРІ 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту и фармацевтически приемлемые добавки.

Термин “фармацевтически приемлемая соль” в настоящем изобретении относится к солевой форме соединения, которая не вызывает серьезного раздражения организма, в который вводят указанное соединение, и не ухудшает биологическую активность и физические свойства соединения. (3-Циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота, которая представляет собой АРІ, включенный в комбинированную лекарственную форму для перорального дозирования по настоящему изобретению, может быть преобразована в свою соль обычным способом.

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

Термин “лечение” означает остановку или задержку прогрессирования заболевания при применении у субъекта, у которого проявляются симптомы, а термин “профилактика” означает остановку или задержку признаков появления симптомов при применении у субъекта, у которого не наблюдается появление симптомов, но он находится в группе высокого риска их появления.

Согласно настоящему изобретению были проведены различные исследования комбинированной лекарственной формы для перорального дозирования, имеющей отличную или хорошую биодоступность, выраженную скоростью растворения, при высокой концентрации АРІ, выбранного из 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

В результате непрерывных исследований с различными способами повышения концентрации АРІ и сохранения или увеличения физических свойств в комбинированном препарате для перорального дозирования, включающем 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве АРІ, авторы настоящего изобретения разработали комбинированную лекарственную форму для перорального дозирования, которая может растворяться, в частности, при высоком уровне при желаемом значении рН, составляющем 6,8, даже без модификатора рН или при применении таблеток и капсул без покрытия, которые не содержат дополнительное энтеросолюбильное покрытие.

В этом случае, поскольку лекарственная форма не содержит модификатор рН или слой энтеросолюбильного покрытия в качестве вспомогательного вещества, которые могут быть включены в комбинированный препарат для перорального дозирования, существует преимущество, заключающееся в том, что удобство дозирования и продуктивность могут быть повышены вследствие включения минимального количества вспомогательного вещества.

Таким образом, настоящее изобретение относится к комбинированной лекарственной форме для перорального дозирования, обладающей высокой скоростью растворения, которая содержит 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и не содержит модификатор рН или слой энтеросолюбильного покрытия в качестве вспомогательного вещества. Комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования может представлять собой таблетку или капсулу.

При получении комбинированной лекарственной формы для перорального дозирования с целью оптимизации основных физических свойств, таких как таблетуемость, твердость, истираемость и сыпучесть, добавляются различные типы фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Кроме того, комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования должна сначала пройти через пищеварительную систему, включая желудок, для осуществления своего действия, а желудок может вызвать деградацию АРІ в сильнокислотной среде со значением рН от 1 до 2, поэтому изучаются различные способы контроля высвобождения с целью предотвращения растворения (или высвобождения) комбинированной лекарственной формы для перорального дозирования в кислой среде.

Иллюстративный способ, в числе способов контроля высвобождения комбинированной лекарственной формы для перорального дозирования, включает нанесение слоя энтеросолюбильного покрытия на внешнюю поверхность

комбинированной лекарственной формы для перорального дозирования с целью предотвращения растворения в кислотной среде или применение модификатора pH для растворения в среде с желаемым pH, или применение технологии пролонгированного высвобождения с применением различных типов полимеров. Однако все указанные способы имеют недостатки, заключающиеся в том, что применение дополнительных вспомогательных веществ или добавление слоя покрытия снижает удобство дозирования вследствие увеличения размера препарата, а также снижает продуктивность вследствие дополнительного процесса в производственном процессе.

Комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования по настоящему изобретению представляет собой комбинированную лекарственную форму для перорального дозирования, обладающую превосходной скоростью растворения даже без модификатора pH или слоя энтеросолюбильного покрытия.

Настоящее изобретение относится к комбинированной лекарственной форме для перорального дозирования, которая i) содержит 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве API и ii) не содержат модификатор pH или слой энтеросолюбильного покрытия, а также способу получения комбинированного препарата для перорального дозирования.

Поскольку комбинированный препарат для перорального дозирования по настоящему изобретению в состоянии без покрытия с трудом растворялся в случае, когда в качестве среды растворения применялся буфер со значением pH 1,2 или буфер со значением pH 4,5, для комбинированной лекарственной формы для перорального дозирования по настоящему изобретению не требуется слой энтеросолюбильного покрытия. Кроме того, комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования по настоящему изобретению имеет очень низкую скорость растворения через 60 минут, составляющую меньше, чем 10%, в случае, когда в качестве среды растворения применяется очищенная вода.

В комбинированной лекарственной форме для перорального дозирования по настоящему изобретению, при применении в качестве среды растворения буфера объемом 900 мл со значением pH, составляющим 6,8, а также при применении лопастной мешалки со скоростью вращения 50 об/мин, скорость растворения через 15 минут в таблетке без покрытия составляет 65% и больше, скорость растворения через 30 минут составляет 80% или больше, а скорость растворения через 60 минут составляет 90% или больше. Таким образом, поскольку комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования по настоящему изобретению демонстрирует, в частности, в значительной степени превосходную скорость растворения при желаемом значении pH, составляющем 6,8, даже без включения модификатора pH, то с учетом этого можно также ожидать, что его биодоступность будет превосходной.

Обобщая эти результаты, можно спрогнозировать, что комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования по настоящему изобретению в незначительной степени растворяется в желудке, а специфически растворяется в кишечнике

и абсорбируется в организме.

В настоящем изобретении комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования 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 вещества, 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 препарата для перорального дозирования. Разрыхлитель можно применять в количестве от 1 до 10% по массе или от 1 до 5% по массе от общей массы комбинированного препарата для перорального дозирования. Вещество, способствующее скольжению, можно применять 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 пероральной таблетки. 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 препарата для перорального дозирования.

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, гликолята натрия крахмала, 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.

Комбинированную лекарственную форму для перорального дозирования можно вводить один раз в день и принимать ежедневно.

Содержание АРІ, включенного в комбинированную лекарственную форму для перорального дозирования, 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 комбинированной лекарственной формы для перорального дозирования.

АРІ 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, от 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 стандартную лекарственную форму.

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

Содержание API, включенного в комбинированную лекарственную форму для перорального дозирования 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, концентрация API 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.

Настоящее изобретение относится к комбинированной лекарственной форме для перорального дозирования для лечения или профилактики заболеваний, связанных с ксантинооксидазой человека, которая содержит 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве API и не содержит модификатор pH или слой энтеросолюбильного покрытия в качестве вспомогательного вещества.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболеваний, связанных с ксантинооксидазой человека, с применением комбинированной лекарственной формы для перорального дозирования, которая содержит 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве API и не содержит модификатор pH или слой энтеросолюбильного покрытия в качестве вспомогательного вещества.

Настоящее изобретение относится к применению комбинированной лекарственной формы для перорального дозирования для лечения или профилактики заболеваний, связанных с ксантинооксидазой человека, который содержит 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве API и не содержит модификатор pH или слой энтеросолюбильного покрытия в качестве вспомогательного вещества.

Если не указано иное, все численные показатели, применяемые в описании и формуле изобретения, независимо от того, указаны они или нет, следует понимать как изменяемые посредством термина “около” во всех случаях. Также следует понимать, что точные численные показатели, применяемые 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 по существу могут включать определенные значения погрешностей, полученные на основе стандартных отклонений, измеренных соответствующими способами измерения.

Примеры исследований и Примеры

Различные оценки в примерах и сравнительных примерах выполняли следующим образом.

Таблетки для перорального применения в примерах и сравнительных примерах получали в виде таблеток без оболочки с применением ингредиентов с соответствующими концентрациями, как показано в таблице 1 ниже (пример 1 и сравнительные примеры 1 и 2), а капсулы для перорального применения получали в виде капсул с применением ингредиентов с соответствующими концентрациями, как показано в таблице 2 ниже (пример 2 и сравнительные примеры 3 и 4).

Таблетки для перорального применения (таблетки без покрытия) получали следующим способом.

1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту (API) и вещество, способствующее скольжению, смешивали и затем измельчали с получением первой смеси. После этого смешивали разбавитель, разрыхлитель и смазывающее вещество, которые являются ингредиентами, не включенными в первую смесь, и затем измельчали с получением второй смеси.

После смешивания первой смеси и второй смеси осуществляли таблетирование в условиях предварительного сжатия с усилием 5,0 кН и основного давления от 14 до 15 кН с применением ротационной таблетующей машины (Modul P, GEA, Belgium) с получением таблеток без покрытия.

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

Капсулы для перорального применения получали следующим способом.

1-(3-Циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту (API) и разбавитель смешивали и затем измельчали с получением первой смеси. После этого смешивали смазывающее вещество, которое представляет собой ингредиент, не включенный в первую смесь, а затем измельчали с получением второй смеси.

Вторую смесь получали путем помещения 430,0 мг в капсулу с помощью машины для наполнения капсул (ручной или автоматической).

Таблица 1

Классификация	Ингредиент	Содержание (мг/Таблетка)	Относительная концентрация (%)
API	1-(3-Циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота	100,0	45,5
Разбавитель	МСС 102 (Микрокристаллическая целлюлоза)	104,8	47,9
Разрыхлитель	Кросповидон	9,7	4,4
Вещество,	Коллоидный диоксид кремния	1,1	0,2

способствующее скольжению	(SiO ₂)		
Смазывающее вещество	PRUV®	4,4	2,0
Общая масса таблетки (мг)		220,0	100,0

Таблица 2

Классификация	Ингредиент	Содержание (мг/Таблетка)	Относительная концентрация (%)
API	1-(3-Циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота	100,0	23,3
Разбавитель	Starcap 1500®	326,0	75,8
Смазывающее вещество	Стеарат магния	4,0	0,9
Общая масса смеси (мг)		430,0	81,59
Капсула	Твердая желатиновая капсула	97,0	18,41
Общая масса капсулы (мг)		527,0	100,0

(Поскольку масса капсул изменяется в зависимости от партии, была выбрана масса из расчета 97,0 мг, что является средним значением диапазона массы капсулы, составляющей максимально 106,7 мг и минимально 87,3 мг)

Анализ скорости растворения

Предварительно полученные таблетки без покрытия испытывали на растворение с применением раствора для испытания на растворение (среда растворения) из следующих примеров и сравнительных примеров в соответствии со способом испытания на растворение согласно Корейской Фармакопее (десятое издание). Способ растворения осуществляли способом с применением лопастной мешалки в соответствии со способом испытания на растворение согласно Корейской Фармакопее, при скорости перемешивания, составляющей 50 об/мин, и температурой растворения 37±0,5°C.

В примере 1 скорость растворения предварительно полученной таблетки без покрытия измеряли в 900 мл смеси фосфатного буфера и воды со значением pH, составляющим 6,8 (1:1), которая представляет собой второй раствор для способа испытания на растворение согласно Корейской Фармакопее.

В сравнительном примере 1 получали 1000 мл первого раствора путем растворения 2,0 г хлорида натрия в 7,0 мл соляной кислоты и воды, который является первым раствором для способа испытания на растворение согласно Корейской Фармакопее, а затем определяли скорость растворения предварительно полученной таблетки без покрытия с

применением 900 мл первого раствора. Значение рН первого раствора составляет 1,2, а соляная кислота имеет концентрацию 0,1 моль/л и является бесцветной и прозрачной.

В сравнительном примере 2 получали буфер объемом 1000 мл со значением рН, составляющим 4,5, путем растворения 2,99 г гидрата ацетата натрия (тригидрата) и 1,66 г уксусного ангидрида в воде. Скорость растворения предварительно полученных таблеток без покрытия измеряли с применением 900 мл буфера с рН 4,5 в качестве среды растворения.

В аналитических условиях раствор, полученный в испытании на растворение, фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм и анализировали концентрацию 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты в качестве АРІ методом СВЭЖХ. Конкретные аналитические условия являются следующими.

В примере 2 скорость растворения предварительно полученной капсулы измеряли в аналогичной среде растворения и аналогичных условиях, описанных для примера 1.

В сравнительных примерах 3 и 4 измеряли скорость растворения предварительно полученных капсул в аналогичной среде растворения и аналогичных условиях, описанных для сравнительных примеров 1 и 2 соответственно.

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 аналитического раствора: После полного растворения стандарта и образца в разбавителе осуществляют анализ в соответствии с аналитическим методом СВЭЖХ, указанным ниже.

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

Температура колонки: 40°C.

Подвижная фаза: ацетонитрил/Н₂О/ТФУ=500/500/1 (об/об/об).

Скорость потока: 0,35 мл/мин.

Детектирование: 258 нм УФ

Объем образца: 1 мкл

Время анализа: 6 мин

Характеристики растворения в примерах и сравнительных примерах

В таблетке для перорального применения (таблетке без покрытия), содержащей 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту в качестве АРІ, характеристики растворения в растворителях с рН 6,8 (пример 1), рН 1,2 (сравнительный пример 1) и рН 4,5 (сравнительный пример 2) анализировали вышеуказанным аналитическим способом в соответствии со способом испытания на растворение согласно Кореической Фармакопее. Результаты анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3

	Пример 1 (pH 6,8)	Сравнительный пример 1 (pH 1,2)	Сравнительный пример 2 (pH 4,5)
Средняя скорость растворения (10 минут) (%)	58,4±1,6	N/D	N/D
Средняя скорость растворения (15 минут) (%)	71,8±1,8	N/D	N/D
Средняя скорость растворения (30 минут) (%)	88,6±1,9	N/D	N/D
Средняя скорость растворения (45 минут) (%)	93,8±2,0	N/D	N/D
Средняя скорость растворения (60 минут) (%)	95,8±2,0	N/D	N/D

(N/D: не определено)

Таблетки (таблетки без покрытия), полученные с применением ингредиентов с соответствующими концентрациями, как показано в таблице 1, в незначительной степени растворялись в буферах с pH 1,2 (сравнительный пример 1) и pH 4,5 (сравнительный пример 2). Однако в буфере с pH 6,8 средняя скорость растворения через 10 минут составляла 58,4±1,6%, средняя скорость растворения через 15 минут составляла 71,8±1,8%, средняя скорость растворения через 30 минут составляла 88,6±1,9%, средняя скорость растворения через 45 минут составляла 93,8±2,0%, а средняя скорость растворения через 60 минут составляла 95,8±2,0%.

Характеристики растворения пероральной капсулы, содержащей тот же API, что и таблетка без покрытия, в буферах с pH 6,8 (пример 2), pH 1,2 (сравнительный пример 3) и pH 4,5 (сравнительный пример 4), анализировали вышеуказанным аналитическим способом в соответствии со способом испытания на растворение согласно Корейской Фармакопее. Аналитические результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

	Пример 2 (pH 6,8)	Сравнительный пример 3 (pH 1,2)	Сравнительный пример 4 (pH 4,5)
Средняя скорость растворения (10 минут) (%)	58,4±7,9	1,2±0,0	1,9±0,2
Средняя скорость растворения (15 минут) (%)	75,2±7,8	1,3±0,0	2,3±0,2
Средняя скорость растворения (30 минут) (%)	89,1±6,9	1,5±0,0	3,2±0,2

минут) (%)			
Средняя скорость растворения (45 минут) (%)	93,1±6,6	1,6±0,0	3,7±0,1
Средняя скорость растворения (60 минут) (%)	95,5±6,9	1,7±0,1	3,9±0,1

Капсулы для перорального применения, полученные с применением ингредиентов с соответствующими концентрациями, как показано в таблице 2, в незначительной степени растворялись в буферах с рН 1,2 (сравнительный пример 2) и рН 4,5 (сравнительный пример 3) аналогично таблеткам (таблетки без оболочки), а в буфере с рН 6,8 средняя скорость растворения через 10 минут составляла 58,4±7,9%, средняя скорость растворения через 15 минут составляла 75,2±7,8%, средняя скорость растворения через 30 минут составляла 89,1±6,9%, средняя скорость растворения через 45 минут составляла 93,1±6,6%, а средняя скорость растворения через 60 минут составляла 95,5±6,9%, и, таким образом, было подтверждено, что таблетки и капсулы, содержащие 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту в качестве АРІ продемонстрировали аналогичные характеристики растворения.

Таким образом, поскольку комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования по настоящему изобретению в незначительной степени растворяется при рН 1,2 даже в состоянии без покрытия, существует преимущество, заключающееся в том, что отсутствует необходимость наносить энтеросолюбильное покрытие для предотвращения растворения в желудке в случае, когда комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования выпускается в форме таблеток. Кроме того, поскольку комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования по настоящему изобретению демонстрирует очень высокую скорость растворения при средней скорости растворения, в частности, через 60 минут, составляющей 90% или больше при рН 6,8, даже без добавления модификатора рН, независимо от лекарственной формы - таблетки или капсулы, с учетом этого можно также ожидать, что биодоступность препарата будет превосходной.

До сих пор настоящее изобретение описывалось со ссылкой на предпочтительные варианты осуществления. Однако рядовому специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение, будет понятно, что настоящее изобретение может быть осуществлено в модифицированной форме без отклонения от существенных характеристик настоящего изобретения. Следовательно, раскрытые варианты осуществления следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничивающие объем настоящего изобретения. Объем настоящего изобретения определен в формуле изобретения, а не в подробном описании, и все различия в пределах его эквивалентного диапазона следует интерпретировать как включенные в настоящее изобретение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования, содержащая активный фармацевтический ингредиент (АПИ), выбранный из 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, где комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования не содержит модификатор рН в качестве вспомогательного вещества.

2. Комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования по п. 1, где в комбинированной лекарственной форме для перорального дозирования, в случае, когда в качестве среды растворения применяется буфер объемом 900 мл с рН 6,8, а также применяется лопастная мешалка со скоростью вращения 50 об/мин, скорость растворения через 15 минут составляет 65% или более, скорость растворения через 30 минут составляет 80% или более, скорость растворения через 60 минут составляет 90% или более.

3. Комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования по п. 2, где в комбинированной лекарственной форме для перорального дозирования, в случае, когда в качестве среды растворения применяется буфер с рН 1,2 или буфер с рН 4,5, а также применяется лопастная мешалка со скоростью вращения 50 об/мин, растворение через 60 минут не обнаруживается.

4. Комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования по любому из пп. 1-3, где комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования представляет собой таблетку для перорального применения или капсулу для перорального применения.

5. Комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования по пп. 4, где комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования представляет собой таблетку для перорального применения.

6. Комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования по п. 5, где таблетка для перорального применения не содержит дополнительно слой энтеросолюбильного покрытия.

7. Комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования по п. 6, где концентрация АПИ составляет от 30 до 55% по массе от общей массы комбинированной лекарственной формы.

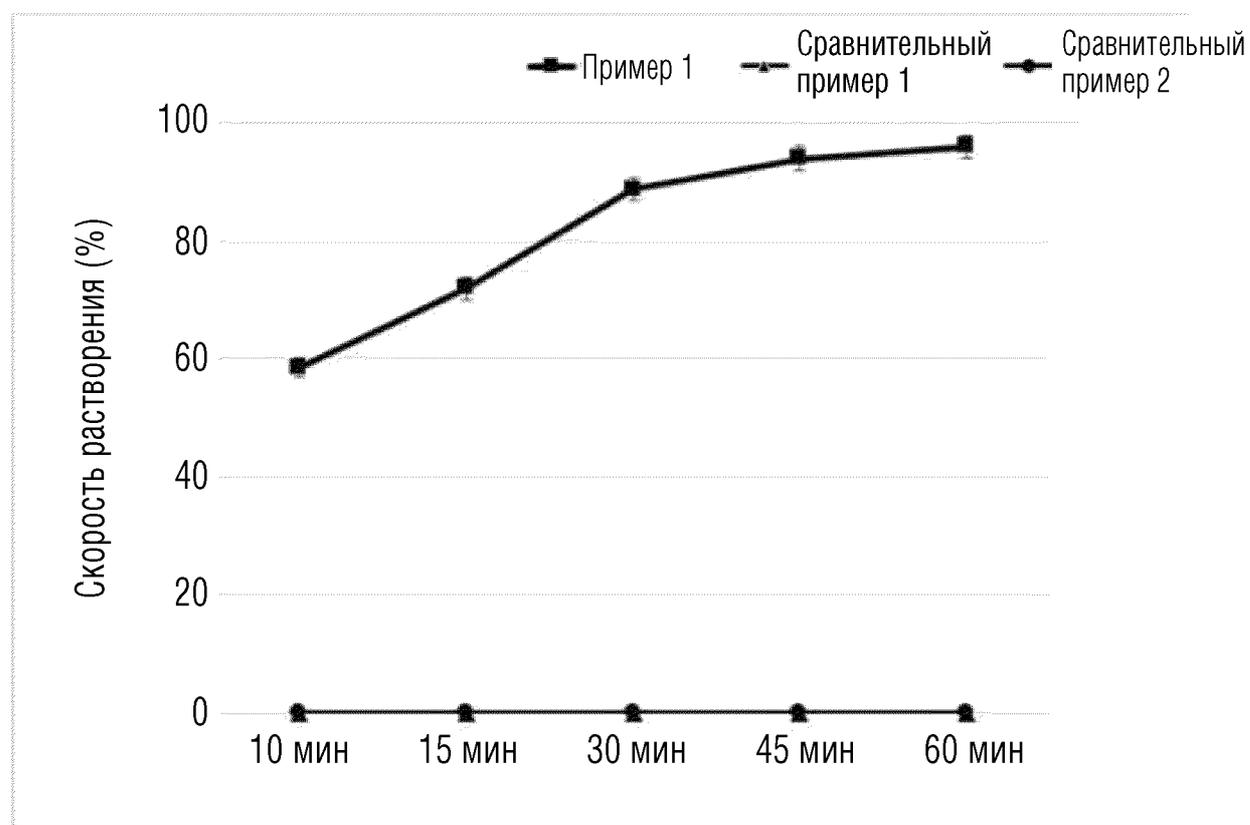
8. Комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования по п. 7, где концентрация АПИ составляет от 40 до 50% по массе от общей массы комбинированной лекарственной формы.

9. Комбинированная лекарственная форма для перорального дозирования по п. 1, где концентрация АПИ составляет 50, 100, 200 или 300 мг на стандартную лекарственную форму.

По доверенности

1/1

ФИГ.1



ФИГ.2

