

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491067 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.09.11

(22) Дата подачи заявки  
2023.01.13

(51) Int. Cl. A61K 9/48 (2006.01)  
A61K 31/78 (2006.01)  
A61K 47/42 (2017.01)  
A61J 3/07 (2006.01)  
A61J 3/00 (2006.01)  
A61K 47/32 (2006.01)  
A61K 47/58 (2017.01)

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

(31) 63/299,128

(32) 2022.01.13

(33) US

(86) PCT/US2023/060631

(87) WO 2023/137428 2023.07.20

(71) Заявитель:  
АМРИТ ЕНДО, ИНК. (US)

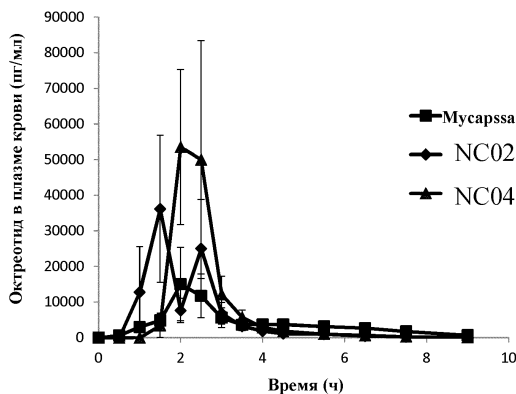
(72) Изобретатель:

Кэрон Дэвид, Ландау Айзек (US)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,  
Соколова М.В., Путинцев А.И.,  
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев  
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение в целом относится к инкапсулированным фармацевтическим композициям, обеспечивающим улучшенную пероральную доставку, и к способам применения таких композиций.



A1

202491067

202491067

A1

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Для настоящей заявки заявляется приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/299128, поданной 13 января 2022 года, раскрытия которой настоящим включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к инкапсулированным фармацевтическим композициям, обеспечивающим улучшенную пероральную доставку, и к способам применения таких композиций.

### ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Пероральная биодоступность пептидов и белков может быть ограниченной вследствие недостаточного поглощения интактных и активных молекул из желудочно-кишечного тракта в кровь. Поэтому для достижения системного воздействия пептидные средства для лечения обычно вводят путем инъекции. Запатентованная технология Chiasma, временный усилитель проницаемости (TPE<sup>®</sup>), обеспечивает пероральную доставку пептидов.

[0004] Лекарственный продукт находится в форме масляной суспензии, которой наполнены твердые желатиновые капсулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Активное лекарственное средство (октреотид) вместе с усилителем проницаемости (каприлат натрия = NaC<sub>8</sub>) и вспомогательными веществами, образующими матрицу, составляют твердую фазу суспензии. Лекарственный продукт называется Mucapssa<sup>®</sup> – капсулы с октреотидом для перорального введения для лечения акромегалии. Ацетат октреотида составляют в смесь временного усилителя проницаемости (TPE<sup>®</sup>) и вспомогательного вещества с образованием масляной суспензии твердых гидрофильных частиц в липофильной среде. Масляной суспензией наполняют твердые желатиновые капсулы, которые затем заключают в желатин и покрывают пленкой с помощью системы для нанесения кишечнорастворимого покрытия, обеспечивающей доставку содержимого капсулы в кишечник. Это было описано,

среди прочего, в совместно поданном патенте США № 8329198. Было доказано, что пероральный прием Мусарсса обеспечивает доставку требуемой дозы пациентам с акромегалией и является достаточным для достижения контроля GH и IGF-1 у пациентов с акромегалией.

[0005] Требовалось получить новый продукт с улучшенными фармакокинетическими свойствами и/или режимом введения доз, обеспечивающими возможность применения более высоких доз октреотида, необходимых при акромегалии и при других показаниях, при которых требуется более высокая дозировка. Это также может обеспечить возможность применения более высоких доз других терапевтически активных лекарственных средств.

[0006] Поэтому требовалось повысить уровень биодоступности полипептидов в капсулах.

## **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0007] Авторы настоящего изобретения обнаружили, что абсорбция определенных терапевтических средств, таких как полипептиды, у субъекта может быть улучшена при введении в лекарственной форме для перорального введения с покрытием, как описано в данном документе.

[0008] Одним вариантом осуществления настоящего изобретения является лекарственная форма для перорального введения, предусматривающая капсулу, содержащую терапевтическое средство, например, полипептид, где капсула покрыта первым покрытием, содержащим поливиниловый спирт, и вторым покрытием поверх первого покрытия, содержащим дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата.

[0009] Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является лекарственная форма для перорального введения, предусматривающая капсулу, содержащую терапевтическое средство, например, полипептид, где капсула покрыта покрытием, содержащим дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата.

[0010] Другие аспекты, варианты осуществления и преимущества этих иллюстративных аспектов и вариантов осуществления подробно обсуждаются

ниже. Более того, следует понимать, что как вышеизложенная информация, так и последующее подробное описание являются только иллюстративными примерами различных аспектов и вариантов осуществления и предназначены для обеспечения общего представления или общих принципов для понимания природы и характера заявленных аспектов и вариантов осуществления. Прилагаемые графические материалы включены для обеспечения иллюстрации и дополнительного понимания различных аспектов и вариантов осуществления, а также включены в данное описание и составляют его часть. Графические материалы вместе с остальной частью описания объясняют принципы и операции, относящиеся к описанным и заявленным аспектам и вариантам осуществления.

[0011] Во всей данной заявке различные публикации, включая патенты США, указаны по автору и году, а патенты и заявки указаны по номеру. Раскрытия этих публикаций, а также патентов и патентных заявок во всей своей полноте настоящим включены в настоящую заявку посредством ссылки, чтобы более полно описать уровень техники, к которому относится настоящее изобретение.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[0012] Различные аспекты по меньшей мере одного варианта осуществления обсуждаются ниже со ссылкой на прилагаемые фигуры. Фигуры представлены в целях иллюстрации и пояснения и не предназначены для определения ограничений настоящего изобретения.

На фигурах представлено следующее:

[0013] на **фиг.1** представлена блок-схема изготовления для получения капсул с октреотидом, как указано в прилагаемом примере 1;

[0014] на **фиг. 2** представлено *растворение прототипов при pH 6,8*, как указано в прилагаемом примере 2;

[0015] на **фиг. 3** представлены результаты определения РК у собак при применении NC02 и NC04 по сравнению с контролем (продукт Mucapssa), как указано в прилагаемом примере 2;

[0016] на **фиг. 4** представлена *блок-схема изготовления капсул с новым покрытием (NC04)*, как указано в прилагаемом примере 3;

[0017] на **фиг. 5** представлено *растворение партии ОСТ-ССР-035 при рН 6,8*, как указано в прилагаемом примере 3;

[0018] на **фиг. 6** представлена *блок-схема изготовления капсул с терлипрессином*, как указано в прилагаемом примере 4; и

[0019] на **фиг. 7** представлена *скорость растворения прототипов терлипрессина при рН 6,8*, как указано в прилагаемом примере 4.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0020] Настоящее изобретение в целом относится к лекарственным формам для перорального введения, содержащим фармацевтические композиции, содержащиеся в лекарственной форме для перорального введения, имеющей покрытие, обеспечивающее улучшенную доставку, например, пероральную доставку, и к способам применения таких композиций.

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения включают лекарственную форму для перорального введения, содержащую фармацевтическую композицию, в частности лекарственную форму для перорального введения, которая покрыта кишечнорастворимой оболочкой с покрытием, обеспечивающим улучшенную доставку. Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают капсулу, содержащую композиции по настоящему изобретению, и в различных вариантах осуществления капсула представляет собой твердую желатиновую или мягкую желатиновую капсулу, и при этом капсула покрыта кишечнорастворимой оболочкой, как описано в данном документе. В других вариантах осуществления покрытие наносят на таблетки (микрочастицы или минитаблетки), которыми затем наполняют капсулу, такую как твердая желатиновая капсула, или другую лекарственную форму, или таблетки прессуют в таблетки или даже предоставляют в форме саше.

[0021] Одним вариантом осуществления настоящего изобретения является лекарственная форма для перорального введения, предусматривающая капсулу, содержащую терапевтическое средство, например, полипептид, где капсула покрыта первым покрытием, содержащим поливиниловый спирт, и вторым покрытием поверх первого покрытия, содержащим дисперсию сополимера

метакриловой кислоты и этилакрилата.(обычно называемым Eudragit® или Kollicoat®). 3-е покрытие (например, содержащее тальк) может наноситься поверх второго покрытия.

[0022] Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является лекарственная форма для перорального введения, предусматривающая капсулу, содержащую полипептид, где покрытие капсулы содержит дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата (обычно называемого Eudragit или Kollicoat); тальк может представлять собой дополнительное покрытие.

[0023] В другом варианте осуществления настоящего изобретения соотношение метакриловой кислоты и этилакрилата в дисперсии находится в диапазоне от 1,3:1 до 1:1,3 сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, или от 1,2:1 до 1:1,2 сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, или 1:1 сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата.

[0024] В одном варианте осуществления настоящего изобретения поливиниловый спирт частично гидролизован, и поливиниловый спирт характеризуется молекулярной массой от 20000 до 35000, предпочтительно от 26300 до 30000.

[0025] В другом варианте осуществления настоящего изобретения сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата характеризуется молекулярной массой от 30000 до 40000, предпочтительно приблизительно 34000 (среднечисловая молекулярная масса ( $M_n$ ) составляет приблизительно 15000).

[0026] В одном варианте осуществления настоящего изобретения поливиниловый спирт частично гидролизован, и поливиниловый спирт характеризуется средней молекулярной массой от 20000 до 35000 Да, предпочтительно от 26300 до 30000 Да.

[0027] В другом варианте осуществления настоящего изобретения сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата характеризуется средней молекулярной массой от 30000 до 40000 Да, предпочтительно приблизительно 34000 (среднечисловая молекулярная масса ( $M_n$ ) составляет приблизительно 15000 Да).

[0028] В другом варианте осуществления поверх второго покрытия имеется третье покрытие; это покрытие может содержать тальк.

[0029] В другом варианте осуществления капсула состоит из желатина или НРМС, в частности твердая желатиновая капсула.

[0030] В другом варианте осуществления настоящего изобретения второе покрытие дополнительно содержит лаурилсульфат натрия и полисорбат 80 и не содержит бикарбонат натрия или диоксид титана.

[0031] В другом варианте осуществления настоящего изобретения первое покрытие, которое содержит поливиниловый спирт (частично гидролизованный), дополнительно содержит тальк, монокаприлокапрат глицерина типа 1 и лаурилсульфат натрия; оно является коммерчески доступным как OPADRY<sup>®</sup>ambII (Colorcon).

[0032] В другом варианте осуществления настоящего изобретения второе покрытие, которое содержит дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, также содержит лаурилсульфат натрия и полисорбат 80; оно является коммерчески доступным как Eudragit L30 D-55 (Evonik) или Kollicoat MAE 30DP (BASF). (Eudragit L30 D55 представляет собой полученную суспензию Eudragit L100; Eudragit L100 представляет собой только один полимер.)

[0033] В другом варианте осуществления настоящего изобретения терапевтическое средство представляет собой полипептид. В другом варианте осуществления настоящего изобретения полипептид представляет собой терлипрессин или его аналог или октреотид или его аналог.

[0034] В другом варианте осуществления настоящего изобретения полипептид представляет собой терлипрессин или его соль или октреотид или его соль, обычно ацетат октреотида. Октреотид и ацетат октреотида используются в данном документе взаимозаменяемо.

[0035] В другом варианте осуществления настоящего изобретения терапевтическое средство, например, полипептид, например, октреотид или терлипрессин, присутствует в лекарственной форме для перорального введения в количестве 1—50 мг, например, приблизительно 10—20 мг. В других вариантах

осуществления настоящего изобретения терапевтическое средство, например, полипептид, присутствует в лекарственной форме для перорального введения в количестве 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 мг. В другом варианте осуществления настоящего изобретения октреотид или терлипрессин присутствует в пероральной лекарственной форме в количестве 5—50 мг, предпочтительно 10, 20 или 30 мг.

[0036] В другом варианте осуществления настоящего изобретения терапевтическое средство, например, полипептид, например, октреотид или терлипрессин, присутствует в количестве 1—50 мг на капсулу, например, приблизительно 10—20 мг. В других вариантах осуществления настоящего изобретения терапевтическое средство, например, полипептид, присутствует в количестве 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 мг на капсулу. В другом варианте осуществления настоящего изобретения октреотид или терлипрессин присутствует в количестве 5—50 мг на капсулу, предпочтительно 10, 20 или 30 мг.

[0037] Другой вариант осуществления настоящего изобретения направлен на способ лечения субъекта, страдающего гипотензией, портальной гипертензией, варикозным кровотечением, или гепаторенальным синдромом, или асцитом, который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества лекарственной формы для перорального введения по настоящему изобретению, содержащей терлипрессин в виде активного фармацевтического средства. Гипотензия может представлять собой, например, ортостатическую гипотензию или постпрандиальную гипотензию, портальная гипертензия может включать кровотечение вследствие варикозного расширения вен пищевода, ассоциированное с портальной гипертензией, и асцит может быть ассоциирован с циррозом печени и может представлять собой цирротический асцит или тяжелый цирротический асцит; гепаторенальный синдром (HRS) может представлять собой HRS I или HRS II. Субъект может страдать более чем одним из этих состояний.

[0038] Другой вариант осуществления настоящего изобретения направлен на способ лечения субъекта, страдающего акромегалией или нейроэндокринной опухолью (NET), аномальной моторикой GI, карциноидным синдромом, эпизодами



гиперемии, ассоциированной с NET/карциноидным синдромом, портальной гипертензией, гастропарезом, диареей, особенно не поддающейся лечению диареей, диареей и/или гиперемией, ассоциированной с NET/карциноидным синдромом, утечкой из поджелудочной железы или псевдокистами поджелудочной железы, поликистозным заболеванием, например, поликистозным заболеванием почек или поликистозным заболеванием печени, или PCOS, или гипотензией, особенно нейрогенной ортостатической гипотензией и постпрандиальной гипотензией, который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества лекарственной формы для перорального введения по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения лекарственная форма для перорального введения по настоящему изобретению, содержащая октреотид в качестве активного фармацевтического средства, показана для длительного лечения тяжелой диареи и эпизодов гиперемии, ассоциированных с метастатическими карциноидными опухолями.

[0039] Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ лечения субъекта, который включает введение субъекту любой из лекарственных форм для перорального введения, описанных в данном документе, где дозировку вводят один, два или три раза в сутки; в другом варианте осуществления настоящего изобретения введение осуществляют в течение по меньшей мере 1 часа до приема пищи или через по меньшей мере 2 часа после приема пищи; в другом варианте осуществления настоящего изобретения введение осуществляют натощак. В одном варианте осуществления настоящего изобретения одна, две, три или четыре лекарственные формы могут быть введены одновременно. В конкретном варианте осуществления одна или две лекарственные формы могут быть введены одновременно.

[0040] Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является лекарственная форма для перорального введения, где первое покрытие содержит 40—80% (вес. %) поливинилового спирта, 20—55% (вес. %) талька, 1—20% (вес. %) монокаприлата глицерина и 1—5% (вес. %) лаурилсульфата натрия, и где второе покрытие содержит 80—99,0% (вес. %) сополимера метакриловой кислоты

и этилакрилата, 0,1—2% (вес. %) лаурилсульфата натрия и 0,5—4% (вес. %) полисорбата, а также дополнительно триэтилцитрат.

[0041] Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является лекарственная форма для перорального введения, где первое покрытие содержит 50—60% (вес. %) поливинилового спирта, 30—40% (вес. %) талька, 4—10% (вес. %) монокаприлата глицерина и 2—4% (вес. %) лаурилсульфата натрия, и где второе покрытие содержит 90—99,0% (вес. %) сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 0,3—1% (вес. %) лаурилсульфата натрия и 1—3% (вес. %) полисорбата, а также дополнительно триэтилцитрат.

[0042] Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является лекарственная форма для перорального введения, где покрытие капсулы содержит в качестве первого покрытия 57,0% (вес. %) поливинилового спирта, 34,0% (вес. %) талька, 6% (вес. %) монокаприлата глицерина и 3% (вес. %) лаурилсульфата натрия, и где второе покрытие содержит 97,0% (вес. %) сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 0,7% (вес. %) лаурилсульфата натрия и 2,3% (вес. %) полисорбата, а также дополнительно триэтилцитрат.

[0043] В другом варианте осуществления настоящего изобретения триэтилцитрат присутствует в количестве 5—30% (вес. %) второго покрытия или в количестве 10—20% (вес. %) второго покрытия, предпочтительно приблизительно 17% (вес. %), наиболее предпочтительно 16,9% (вес. %) второго покрытия (8 мг на капсулу).

[0044] В другом варианте осуществления настоящего изобретения поверх второго покрытия дополнительно имеется третье покрытие. В другом варианте осуществления настоящего изобретения это покрытие представляет собой тальк.

[0045] В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения тальк присутствует в количестве 0,1—3 мг на капсулу, предпочтительно 0,5—2 мг на капсулу, наиболее предпочтительно 1 мг на капсулу.

[0046] Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ получения капсулы, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, содержащей фармацевтически активный полипептид, который включает нанесение

на капсулу первого покрытия, которое содержит поливиниловый спирт, тальк, монокаприлат глицерина и лаурилсульфат натрия, и дополнительное нанесение второго покрытия поверх первого покрытия, где второе покрытие содержит дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, лаурилсульфат натрия, полисорбат и триэтилцитрат; в дополнительном варианте осуществления способ включает нанесение третьего покрытия поверх второго покрытия, где третье покрытие представляет собой тальк.

[0047] Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является лекарственная форма для перорального введения, где одно покрытие содержит 80—99,0% (вес. %) сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 0,1—2% (вес. %) лаурилсульфата натрия и 0,5—4% (вес. %) полисорбата, а также дополнительно триэтилцитрат.

[0048] Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является лекарственная форма для перорального введения, где одно покрытие содержит 90—99,0% (вес. %) сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 0,3—1% (вес. %) лаурилсульфата натрия и 1—3% (вес. %) полисорбата, а также дополнительно триэтилцитрат.

[0049] Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является лекарственная форма для перорального введения, где покрытие капсулы содержит 97,0% (вес. %) сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 0,7% (вес. %) лаурилсульфата натрия и 2,3% (вес. %) полисорбата, а также дополнительно триэтилцитрат.

[0050] В другом варианте осуществления настоящего изобретения триэтилцитрат присутствует в количестве 5—30% (вес. %) покрытия или в количестве 10—20% покрытия, предпочтительно приблизительно 17% (вес. %), наиболее предпочтительно 16,9% (вес. %) второго покрытия (8 мг на капсулу).

[0051] В другом варианте осуществления настоящего изобретения поверх одного покрытия имеется дополнительное покрытие. В другом варианте осуществления настоящего изобретения это покрытие представляет собой тальк.

**[0052]** В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения тальк присутствует в количестве 0,1—3 мг на капсулу, предпочтительно 0,5—2 мг на капсулу, наиболее предпочтительно 1 мг на капсулу.

**[0053]** Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ получения капсулы, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, содержащей фармацевтически активный полипептид, который включает нанесение на капсулу одного покрытия, где покрытие содержит дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, лаурилсульфат натрия, полисорбат и триэтилцитрат; в дополнительном варианте осуществления способ включает нанесение дополнительного покрытия поверх одного покрытия, где дополнительное покрытие представляет собой тальк.

## Внутренние покрытия по настоящему изобретению

Тип	Торговая марка	Полимер	Изготовитель
Водорастворимые полимеры	Opadry® AMB	Поливиниловый спирт (PVA)	Colorcon (Харлисвилл, Пенсильвания, США)
	Methocel® E3/E5/E6/E15		Dow Chemical (Мидленд, Мичиган, США)
	Walocel® HM 3 PA/HM 5 PA/HM 6 PA/HM 15 PA	Гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC)	Dow Wolf Cellulosics (Миттерленд, Мичиган, США)
	Pharmacoat® 603/606/615/645		Shin-Etsu (Токио, Япония)
	Sepifilm® LP		Seppic (Кастр-Седекс, Франция)
	Оксицеллюлоза, Natrosol	Гидроксиэтилцеллюлоза (HEC)	Ashland, Aqualon (Ковингтон, Кентукки, США)
	Kollicot® IR protect	Поливиниловый спирт-полиэтиленгликоль (PVA-PEG сополимер)	BASF (Людвигсхафен, Германия)
	Kollicat® IR AquaPolish®	Поливиниловый спирт-полиэтиленгликоль (PVA-PEG)	BASF (Людвигсхафен, Германия) BioGrund
	Kollicot® Smartseal 30D	Дисперсия сополимера метилметакрилата и диэтиламиноэтилэтакрилата	BASF (Людвигсхафен, Германия)
	Klucel™	Гидроксипропилцеллюлоза (HPC)	Ashland Aqualon (Ковингтон, Кентукки, США)
Нерастворимые полимеры	Kollicot® SR 30 D	Поливинилацетат	BASF (Людвигсхафен, Германия)
	Aqua® SR ECD		FMC (Филадельфия, Пенсильвания, США)
	Surelease® (Fertigprodukt)	Этилцеллюлоза	Colorcon (Харлисвилл, Пенсильвания, США)
	Ethocel™		Dow Chemical (Миттерленд, Мичиган, США)
	Eastman CA	Ацетат целлюлозы	Eastman (Рочестер, Миннесота, США)
	Eudragit® RL/RS 30 D Eudragit® RL/RS 12.5 Eudragit® RL/RS 100 Eudragit® RL/RS PO	Метакрилат аммония	Evonik (Эссен, Германия)
	Aquapolish® R	Сополимер метакрилата аммония (тип А и тип В)	Biogrund (Хюнштеттен, Германия)
	Eudragit® NE 30 D Eudragit® NM 30 D	Сополимер этилакрилата и метилметакрилата, 2:1	Evonik (Эссен, Германия)
	SSB 55 Pharma	Шеллак	Chineway (Шанхай, Китай)
	Aquacoat® CPD		FMC (Филадельфия, Пенсильвания, США)
Кишечнорастворимые полимеры	Eastman CA C-A-P NF	Ацетофталат целлюлозы (CAP)	Eastman (Рочестер, Миннесота, США)
	CAB Eastman	Ацетобутират целлюлозы (CAB)	Eastman (Рочестер, Миннесота, США)
	Eudragit® L30D-55/ L 100-55		Evonik (Эссен, Германия)
	Eastacryl 30 D NF	Сополимер метакриловой кислоты, тип А	Eastman (Рочестер, Миннесота, США)
	Kollicot® MAE 30 DP/100 P		BASF (Людвигсхафен, Германия)
	Eudragit® L 12.5/ L 100	Сополимер метакриловой кислоты, тип В	Evonik (Эссен, Германия)
	Eudragit® S 12.5/ S 100	Сополимер метакриловой кислоты, тип С	Evonik (Эссен, Германия)
	Eudragit® FS 30 D	Сополимер метакриловой кислоты	Evonik (Эссен, Германия)
	Kollicot® Smartseal 30 D	Сополимер аминодиэтилметакрилата	BASF (Людвигсхафен, Германия)
	Eudragit® E/ E 12.5 Eudragit® E PO	Сополимер аминодиметилметакрилата	Evonik (Эссен, Германия)
Aquapolish® E	Сополимер акриловой кислоты	Biogrund (Хюнштеттен, Германия)	
Keltone LV CR	Альгинат натрия	FMC (Филадельфия, Пенсильвания, США)	
Akucell	Карбоксиметилцеллюлоза СМС	Ashland Aqualon (Ковингтон, Кентукки, США)	

[0054] Дополнительным вариантом осуществления является лекарственная форма для перорального введения, предусматривающая капсулу, содержащую состав, содержащий терапевтическое средство, где капсула содержит первое покрытие, содержащее гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), или гидроксипропилцеллюлозу (HPC), или гидроксиэтилцеллюлозу, или шеллак, или ацетофталат целлюлозы, или ацетобутират целлюлозы, или альгинат натрия, или карбоксиметилцеллюлозу, или поливинилпирролидон, и дополнительно содержит второе покрытие поверх первого покрытия, содержащее дисперсию сополимера

метакриловой кислоты и этилакрилата. Поверх второго покрытия может иметь место третье покрытие, например, тальк.

**[0055]** Терапевтическое средство может представлять собой полипептид, например, октреотид или терлипрессин.

**[0056]** Состав может представлять собой состав, описанный в данном документе, например, может содержать соль среднецепочечной жирной кислоты и поливинилпирролидон (PVP).

**[0057]** Другим вариантом осуществления является лекарственная форма для перорального введения, предусматривающая капсулу, или таблетку, или саше, содержащие пеллеты, содержащие терапевтическое средство, где пеллеты (также называемые микрочастицами и минитаблетками) содержат первое покрытие, содержащее поливиниловый спирт, и дополнительно содержат второе покрытие поверх первого покрытия, содержащее дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата (обычно называемого Eudragit L100). Терапевтическое средство может представлять собой полипептид, например, октреотид или терлипрессин.

**[0058]** Состав может представлять собой состав, описанный в данном документе, например, может содержать соль среднецепочечной жирной кислоты и поливинилпирролидон (PVP).

**[0059]** Иллюстративные лекарственные формы включают желатиновые или вегетарианские капсулы, такие как капсулы из крахмала или гидроксипропилметилцеллюлозы («HPMC»), покрытые кишечнорастворимой оболочкой, содержащие нерасфасованный лекарственный продукт. Капсулы, которые могут быть использованы для инкапсулирования композиций по настоящему изобретению, известны из уровня техники и описаны, например, в *Pharmaceutical Capsules* под редакцией Podczec и Jones, Pharmaceutical Press (2004), и в *Hard gelatin capsules today – and tomorrow*, 2nd edition, Stegeman, опубликованной библиотекой Capsugel Library (2002).

**[0060]** Покрытия – примеры

**[0061]** OPADRY AmbII

[0062] OPADRY®AmbII представляет собой состав под торговым наименованием (Colorcon Corporation), состоящий из PVA, пластификатора и необязательного пигмента. Он используется главным образом в качестве влагонепроницаемого барьера в виде пленочного покрытия и в качестве подслоя для улучшения адгезии функциональных покрытий на поверхности лекарственной формы.

[0063] Eudragit L 30 D-55 Eudragit является торговым наименованием компании Evonik industries (Германия). Kollicoat производит аналогичный продукт.

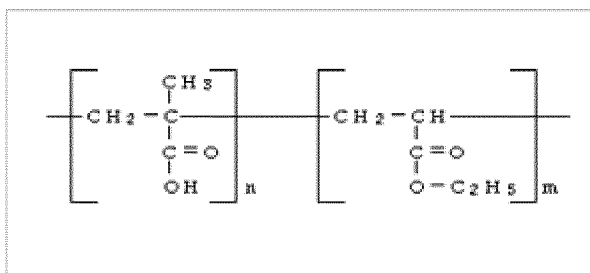
[0064] 97,0% СОПОЛИМЕРА МЕТАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ТИПА С (NF, Европ. фарм., JPE)

[0065] 0,7% лаурилсульфата натрия, Европ. фарм. /NF

[0066] 2,3% полисорбата 80, Европ. фарм. /NF

[0067] Данный продукт представляет собой дисперсию сополимера, который получен с использованием метакриловой кислоты и этилакрилата в водном растворе, состоящем из полисорбата 80 и лаурилсульфата натрия. Химическое наименование: дисперсия сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата

Структурная формула:



[0068] Покрытия наносят так, как известно из уровня техники. См., например, Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (2017) Linda A. Felton ed., CRC press

[0069] *Лекарственная форма для перорального введения*

[0070] Лекарственные формы для перорального введения, описанные в данном документе, включают лекарственный препарат, в частности полипептид и соль среднецепочечной жирной кислоты, находящиеся в тесном контакте или

ассоциации с по сути гидрофобной средой, заключенные в капсулу и покрытые по меньшей мере двумя различными покрытиями для обеспечения высвобождения содержимого между рН 4,5—6,0.

[0071] Полипептид по настоящему изобретению представляет собой, например, терлипессин и его аналоги (агонисты) или октреотид и его аналоги (агонисты).

[0072] В качестве альтернативы лекарственный препарат может представлять собой вещество, отличное от полипептида.

[0073] Например, полипептид и среднецепочечная жирная кислота или ее производное могут быть покрыты, суспендированы, распылены или погружены в по сути гидрофобную среду с образованием суспензии. Композиции по настоящему изобретению не являются эмульсиями. Композиции представляют собой масляные суспензии, и количество воды в композициях является очень низким, обычно 1% или меньше или 0,5% или меньше. Это известно как технология Chiasma TPE®.

[0074] Суспензия может представлять собой жидкую суспензию, включающую твердый материал, или полутвердую суспензию, включающую твердый материал (мазь). Многие из композиций, описанных в данном документе, содержат суспензию, которая содержит смесь гидрофобной среды и твердой формы, где твердая форма содержит терапевтически эффективное количество полипептида и по меньшей мере одну соль среднецепочечной жирной кислоты, и где соль среднецепочечной жирной кислоты присутствует в композиции в количестве 10% или больше по весу. Твердая форма может предусматривать частицу (например, состоять по сути из частиц или состоять из частиц). Частицы могут быть получены посредством способов, известных из уровня техники, например, посредством лиофилизации, посредством высушивания распылением, посредством грануляции или посредством вальцевания.

[0075] Соль среднецепочечной жирной кислоты обычно может облегчать или усиливать проницаемость и/или абсорбцию полипептида. В некоторых вариантах осуществления соли среднецепочечных жирных кислот включают производные солей среднецепочечных жирных кислот. Полипептид и соль среднецепочечной



жирной кислоты находятся в твердой форме, например, твердая частица, такая как лиофилизированная частица, гранулированная частица, пеллета или микросфера. В предпочтительных вариантах осуществления как полипептид, так и соль среднецепочечной жирной кислоты находятся в одной и той же твердой форме, например, оба в одной и той же частице. В других вариантах осуществления каждое из полипептида и соли среднецепочечной жирной кислоты может находиться в отличающейся твердой форме, например, каждое в отдельной частице.

[0076] В отличие от эмульсий, где вода является важным компонентом состава, композиции, описанные в данном документе, представлены в твердой форме, такой как частица, содержащая полипептид, который затем ассоциирует с гидрофобной (маслянистой) средой. Количество воды в композициях обычно составляет менее чем 3% по весу, обычно менее чем приблизительно 2%, или менее чем 1% по весу, или приблизительно 0,5% по весу или меньше.

[0077] Композиции, описанные в данном документе, представляют собой суспензии, которые содержат смесь гидрофобной среды и твердой формы, где твердая форма содержит терапевтически эффективное количество полипептида и по меньшей мере одну соль среднецепочечной жирной кислоты. Твердая форма может представлять собой частицу (например, состоять по сути из частиц или состоять из частиц). Частица может быть получена посредством лиофилизации, или посредством высушивания распылением, или посредством грануляции, или посредством вальцевания. Соль среднецепочечной жирной кислоты обычно присутствует в композициях, описанных в данном документе, в количестве 10% или больше по весу. В определенных вариантах осуществления соль среднецепочечной жирной кислоты присутствует в композиции в количестве 10—50%, предпочтительно 11—18%, или приблизительно 11—17%, или 12—16%, или 12—15%, или 13—16%, или 13—15%, или 14—16%, или 14—15%, или 15—16%, или наиболее предпочтительно 15% или 16% по весу, и среднецепочечная жирная кислота имеет цепь длиной от приблизительно 6 до приблизительно 14 атомов углерода, предпочтительно 8, 9 или 10 атомов углерода.

**[0078]** В некоторых вариантах осуществления в композициях, описанных выше, твердая форма, содержащая полипептид, также содержит стабилизатор (например, стабилизатор структуры белка). Стабилизаторы структуры белка представляют собой соединения, которые стабилизируют структуру белка в водных или безводных условиях или могут снижать или предотвращать агрегацию полипептида, например, в ходе процесса высушивания, такого как лиофилизация, или посредством вальцевания, или посредством высушивания распылением, или другой стадии обработки. Стабилизаторы структуры могут представлять собой полианионные молекулы, такие как фитиновая кислота, поливалентные ионы, такие как Ca, Zn или Mg, сахараиды, такие как дисахарид (например, трегалоза, мальтоза) или олиго- или полисахарид, такой как декстрин или декстран, или сахарный спирт, такой как маннит, или аминокислоту, такую как глицин, или поликатионные молекулы, такие как спермин, или поверхностно-активные вещества, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбитана (Tween 80) или плюроновая кислота. Незаряженные полимеры, такие как маннит, метилцеллюлоза и поливиниловый спирт, также являются подходящими стабилизаторами.

**[0079]** Хотя поливинилпирролидон (PVP) известен из уровня техники как стабилизатор, в композициях по настоящему изобретению, описанных в данном документе, полимер PVP, например, PVP-12, может служить для усиления эффекта усилителя проницаемости, например, синергетическим образом; см. совместно поданные патенты США № 8329198 и 9566246. Декстран и другие полимеры, образующие матрицу, могут оказывать эффект, аналогичный PVP.

**[0080]** В некоторых вариантах осуществления может быть добавлено объемообразующее средство, например, маннит или глицин.

**[0081]** В конкретном варианте осуществления композиций, описанных в данном документе, соль жирной кислоты представляет собой октаноат натрия, и гидрофобная среда представляет собой касторовое масло; в другом конкретном варианте осуществления композиция дополнительно содержит глицерилмоноолеат и сорбитанмонопальмитат или глицерилмонокаприлат и глицерилтрикаприлат и моноолеат полиоксиэтиленсорбитана; в другом конкретном варианте

осуществления композиция дополнительно содержит глицерилтрибутират, лецитин, этилизовалерат и по меньшей мере один стабилизатор.

**[0082]** *Соль среднецепочечной жирной кислоты*

**[0083]** Композиции, описанные в данном документе, содержат соль среднецепочечной жирной кислоты или ее производное в твердой форме. Например, соль среднецепочечной жирной кислоты находится в форме частицы, такой как твердая частица. В некоторых вариантах осуществления частица может быть охарактеризована как гранулированная частица. В по меньшей мере некоторых вариантах осуществления твердая форма обычно может быть получена в результате процесса высушивания распылением или выпаривания. В предпочтительных вариантах осуществления соль среднецепочечной жирной кислоты находится в той же частице, что и полипептид. Например, полипептид и соль среднецепочечной жирной кислоты могут быть получены вместе путем получения сначала раствора, такого как водный раствор, содержащий как полипептид, так и соль среднецепочечной жирной кислоты, и совместной лиофилизации раствора с получением твердой формы или частицы, которая содержит как полипептид, так и соль среднецепочечной жирной кислоты (и другие ингредиенты). Как описано выше, полученные в результате твердые частицы ассоциированы с гидрофобной средой. Например, твердые частицы могут быть суспендированы или погружены в гидрофобную среду.

**[0084]** В различных вариантах осуществления композиций, описанных в данном документе, соль среднецепочечной жирной кислоты может находиться в той же частице или в частице, отличной от частицы API. Считается, что если соль среднецепочечной жирной кислоты и полипептид высушивают после совместной солиобилизации в гидрофильной фракции, то в конечном порошке они находятся в одной и той же частице.

**[0085]** Соли среднецепочечных жирных кислот включают соли, характеризующиеся длиной углеродной цепи, составляющей от приблизительно 6 до приблизительно 14 атомов углерода. Примерами солей жирных кислот являются гексаноат натрия, гептаноат натрия, октаноат натрия (также называемый каприлатом натрия), нонаноат натрия, деканоат натрия, ундеканоат натрия,

додеканоат натрия, тридеканоат натрия и тетрадеканоат натрия. В некоторых вариантах осуществления соль среднецепочечной жирной кислоты содержит катион, выбранный из группы, состоящей из калия, лития, аммония и других одновалентных катионов, например, соль среднецепочечной жирной кислоты выбрана из октаноата лития, или октаноата калия, или октаноата аргинина, или других одновалентных солей среднецепочечных жирных кислот.

[0086] В целом, количество соли среднецепочечной жирной кислоты в композициях, описанных в данном документе, может составлять от 10% до не более чем приблизительно 50% по весу нерасфасованной фармацевтической композиции. Например, соль среднецепочечной жирной кислоты может присутствовать в количестве приблизительно 10—50%, предпочтительно приблизительно 11—40%, наиболее предпочтительно приблизительно 11—28% по весу, например, в количестве приблизительно 12—13%, 13—14%, 14—15%, 15—16%, 16—17%, 17—18%, 18—19%, 19—20%, 20—21%, 21—22%, 22—23%, 23—24%, 24—25%, 25—26%, 26—27% или 27—28% по весу нерасфасованной фармацевтической композиции. В других вариантах осуществления соль среднецепочечной жирной кислоты может присутствовать в количестве по меньшей мере приблизительно 11%, по меньшей мере приблизительно 12%, по меньшей мере приблизительно 13%, по меньшей мере приблизительно 14%, по меньшей мере приблизительно 15% по меньшей мере приблизительно 16%, по меньшей мере приблизительно 17%, по меньшей мере приблизительно 18%, по меньшей мере приблизительно 19%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 21%, по меньшей мере приблизительно 22%, по меньшей мере приблизительно 23%, по меньшей мере приблизительно 24%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 26%, по меньшей мере приблизительно 27% или по меньшей мере приблизительно 28% по весу нерасфасованной фармацевтической композиции. В конкретных вариантах осуществления соль среднецепочечной жирной кислоты (соль натрия, калия, лития или аммония или их смесь) присутствует в количестве приблизительно 12—21% по весу нерасфасованной фармацевтической композиции, предпочтительно 11—18%, или приблизительно 11—17%, или 12—16%, или 12—15%, или 13—16%, или 13—15%, или 14—16%, или 14—15%, или 15—16%, или наиболее предпочтительно

15% или 16%. В конкретных вариантах осуществления соль среднецепочечной жирной кислоты (характеризующаяся длиной углеродной цепи, составляющей от приблизительно 6 до приблизительно 14 атомов углерода, в частности 8, 9 или 10 атомов углерода) присутствует в количестве приблизительно 12—21% по весу нерасфасованной фармацевтической композиции, предпочтительно 11—18%, приблизительно 11—17%, или 12—16%, или 12—15%, или 13—16%, или 13—15%, или 14—16%, или 14—15%, или 15—16%, или наиболее предпочтительно 15% или 16%. В конкретных вариантах осуществления соль среднецепочечной жирной кислоты (например, соли октановой кислоты, соли субериновой кислоты, соли гераниевой кислоты) присутствует в количестве приблизительно 12—21% по весу нерасфасованной фармацевтической композиции, предпочтительно 11—18%, приблизительно 11—17%, или 12—16%, или 12—15%, или 13—16%, или 13—15%, или 14—16%, или 14—15%, или 15—16%, или наиболее предпочтительно 15% или 16%. В определенных вариантах осуществления соль среднецепочечной жирной кислоты присутствует в твердом порошке в количестве от 50% до 90%, предпочтительно в количестве от 70% до 80%.

[0087] Один вариант осуществления настоящего изобретения включает композицию, содержащую суспензию, которая состоит по сути из смеси гидрофобной среды и твердой формы, где твердая форма содержит терапевтически эффективное количество полипептида и по меньшей мере одну соль среднецепочечной жирной кислоты, и где соль среднецепочечной жирной кислоты не является солью натрия. Соль может представлять собой соль другого катиона например, лития, калия или аммония; соль аммония является предпочтительной.

[0088] *Полимер, образующий матрицу*

[0089] В определенных вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению включает суспензию, которая содержит смесь гидрофобной среды и твердой формы, где твердая форма содержит терапевтически эффективное количество полипептида, по меньшей мере одну соль среднецепочечной жирной кислоты и полимер, образующий матрицу, и где полимер, образующий матрицу, присутствует в композиции в количестве 3% или больше по весу. В определенных вариантах осуществления композиция включает суспензию, которая состоит по

сути из смеси гидрофобной среды и твердой формы, где твердая форма содержит терапевтически эффективное количество полипептида, по меньшей мере одну соль среднецепочечной жирной кислоты и полимер, образующий матрицу, и где полимер, образующий матрицу, присутствует в композиции в количестве 3% или больше по весу. В конкретных вариантах осуществления полимер, образующий матрицу, представляет собой декстран или полимер на основе поливинилпирролидона (PVP), которые могут быть получены с различными молекулярными массами из BASF. В конкретных вариантах осуществления поливинилпирролидон присутствует в композиции в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 20% по весу, предпочтительно в количестве от приблизительно 3% до приблизительно 18% по весу, более предпочтительно в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по весу, наиболее предпочтительно в количестве приблизительно 10% по весу. В определенных конкретных вариантах осуществления поливинилпирролидон представляет собой PVP-12 и/или характеризуется молекулярной массой приблизительно 3000. Другие полимеры, образующие матрицу, оказывают аналогичный эффект в композициях по настоящему изобретению; такие полимеры, образующие матрицу, включают ионные полисахариды (например, альгиновую кислоту и альгинаты) или нейтральные полисахариды (например, декстран и НРМС), полиакриловую кислоту и производные полиметакриловой кислоты, а также высокомолекулярные органические спирты (например, поливиниловый спирт).

**[0090]** *Гидрофильная фракция*

**[0091]** В вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанные соединения, включая полипептид и соль среднецепочечной жирной кислоты, солибилизируют в водной среде, а затем высушивают с получением порошка. Процесс высушивания может быть осуществлен, например, посредством лиофилизации, или высушивания распылением, или грануляции, или вальцевания. Полученный порошок называется «гидрофильной фракцией». В гидрофильной фракции вода обычно присутствует в количестве менее чем 6%, или менее чем 3%, или приблизительно 2% или меньше.

[0092] Лиофилизацию можно осуществлять посредством способов, известных из уровня техники, например, как описано в *Lyophilization: Introduction and Basic Principles*, Thomas Jennings, опубликованной Interpharm/CRC Press Ltd (1999, 2002). Лиофилизат необязательно может быть перемолот (например, ниже 150 микрон) или измельчен в ступке. В ходе промышленного получения лиофилизат предпочтительно перемалывают перед смешиванием гидрофильной фракции и гидрофобной среды для того, чтобы обеспечить воспроизводимость от партии к партии.

[0093] Высушивание распылением можно осуществлять посредством способов, известных из уровня техники, например, как описано в Walters et al (2014) *Next Generation Drying Technologies for Pharmaceutical Applications*, J. of Pharm Sci 103; 2673-2695.

[0094] Грануляцию можно осуществлять, как показано, посредством способов, известных из уровня техники, например, как описано в *Granulation*, Salman et al, eds, Elsevier (2006) и в *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 2<sup>nd</sup> edition, (2005) Dilip M. Parikh, ed. В способе грануляции могут быть использованы различные связующие, такие как целлюлозы (включая микрокристаллические целлюлозы), лактозы (например, моногидрат лактозы), декстрозы, крахмал и маннит, а также другие связующие вещества, как описано в предыдущих двух ссылках.

[0095] *Гидрофобная среда (липофильная фракция)*

[0096] Масло. Как описано выше, в композициях по настоящему изобретению, описанных в данном документе, полипептид и соль среднецепочечной жирной кислоты находятся в тесном контакте или ассоциации с гидрофобной средой. Например, одно или оба из них могут быть покрыты, суспендированы, погружены или иным образом ассоциированы с гидрофобной средой. Подходящие гидрофобные среды могут содержать, например, алифатические, циклические или ароматические молекулы. Примеры подходящей алифатической гидрофобной среды включают без ограничения минеральное масло, моноглицериды жирных кислот, диглицериды, триглицериды, простые эфиры, сложные эфиры и их комбинации. Примерами подходящей жирной кислоты

являются октановая кислота, декановая кислота и додекановая кислота, а также жирные кислоты C7 и C9 и двухкислотные кислоты, такие как себациновая кислота и субериновая кислота, и их производные. Примеры триглицеридов включают без ограничения длинноцепочечные триглицериды, среднецепочечные триглицериды и короткоцепочечные триглицериды. Например, длинноцепочечный триглицерид может представлять собой касторовое масло, или кокосовое масло, или оливковое масло, и короткоцепочечный триглицерид может представлять собой глицерилтрибутират, а среднецепочечный триглицерид может представлять собой глицерилтрикаприлат. Моноглицериды считаются поверхностно-активными веществами и описаны ниже. Иллюстративные сложные эфиры включают этилизовалерат и бутилацетат. Примеры подходящей циклической гидрофобной среды включают без ограничения терпеноиды, холестерин, производные холестерина (например, сульфат холестерина) и сложные эфиры холестерина и жирных кислот. Неограничивающий пример ароматической гидрофобной среды включает бензилбензоат.

**[0097]** В некоторых вариантах осуществления композиций, описанных в данном документе, желательно, чтобы гидрофобная среда содержала множество гидрофобных молекул. В некоторых вариантах осуществления композиций, описанных в данном документе, гидрофобная среда также содержит одно или более поверхностно-активных веществ (см. ниже).

**[0098]** В некоторых вариантах осуществления композиций, описанных в данном документе, гидрофобная среда также содержит один или более адгезивных полимеров, таких как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) или производное полиакрилата Carborol®934P (C934P). Такие адгезивные полимеры могут способствовать консолидации состава и/или способствовать его адгезии на поверхностях слизистых оболочек.

**[0099]** *Поверхностно-активные средства (поверхностно-активные вещества)*

**[00100]** Композиции по настоящему изобретению, описанные в данном документе, могут дополнительно содержать поверхностно-активное средство.



Например, поверхностно-активное средство может представлять собой компонент гидрофобной среды, как описано выше, и/или поверхностно-активное средство может представлять собой компонент твердой формы, как описано выше, например, в твердой форме или частице, которая содержит полипептид.

**[00101]** Подходящие поверхностно-активные средства включают ионные и неионогенные поверхностно-активные вещества. Примерами ионных поверхностно-активных веществ являются лецитин (фосфатидилхолин), соли желчных кислот и детергенты. Примеры неионогенных поверхностно-активных веществ включают моноглицериды, кремофор, простой эфир полиэтиленгликоля и жирного спирта, сложный эфир сорбитана и жирной кислоты, сложный эфир полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты, солютол HS15 или полуксамер или их комбинацию. Примерами моноглицеридов являются глицерилмонокаприлат (также называемый глицерилмонооктаноатом), глицерилмонодеcanoат, глицерилмонолаурат, глицерилмономирилат, глицерилмоностеарат, глицерилмонопальмитат и глицерилмоноолеат. Примеры сложных эфиров сорбитана и жирных кислот включают монолаурат сорбитана, моноолеат сорбитана и монопальмитат сорбитана (Span 40) или их комбинацию. Примеры сложных эфиров полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот включают моноолеат полиоксиэтиленсорбитана (Tween 80), моностеарат полиоксиэтиленсорбитана, монопальмитат полиоксиэтиленсорбитана или их комбинацию. Коммерческие препараты на основе моноглицеридов, которые были использованы, также содержат различные количества диглицеридов и триглицеридов.

**[00102]** Композиции, описанные в данном документе, содержащие поверхностно-активное средство, обычно содержат менее чем приблизительно 12% по весу от общего количества поверхностно-активного средства (например, менее чем приблизительно 10%, менее чем приблизительно 8%, менее чем приблизительно 6%, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 2% или менее чем приблизительно 1%). В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения общая сумма всех поверхностно-активных веществ составляет приблизительно 6%.

**[00103]** Способы получения фармацевтических композиций и полученные композиции

**[00104]** В настоящее изобретение также включены способы получения композиций, описанных в данном документе. Таким образом, один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения фармацевтической композиции, который включает получение водорастворимой композиции, содержащей терапевтически эффективное количество полипептида и соли среднепочечной жирной кислоты (как описано выше), высушивание водорастворимой композиции с получением твердого порошка и суспендирование твердого порошка в гидрофобной среде с получением суспензии, содержащей в твердой форме полипептид и соль среднепочечной жирной кислоты, с получением таким образом фармацевтической композиции, где фармацевтическая композиция содержит 10% или больше по весу соли среднепочечной жирной кислоты.

**[00105]** Один вариант осуществления представляет собой способ получения фармацевтической композиции, который включает получение твердого порошка терапевтически эффективного количества полипептида и твердого порошка, содержащего соль среднепочечной жирной кислоты, и суспендирование твердых порошков в гидрофобной среде с получением суспензии, содержащей в твердой форме полипептид и соль среднепочечной жирной кислоты, с получением таким образом фармацевтической композиции, где фармацевтическая композиция содержит 10% или больше по весу соли среднепочечной жирной кислоты.

**[00106]** В одном варианте осуществления способов и композиций, описанных в данном документе, водорастворимая композиция представляет собой водный раствор. В определенных вариантах осуществления высушивание водорастворимой композиции достигается посредством лиофилизации (сублимации), или высушивания распылением, или грануляции, или вальцевания. В определенных вариантах осуществления на стадии высушивания удаляется достаточное количество воды, так что содержание воды в нерасфасованной фармацевтической композиции составляет менее чем приблизительно 6% по весу,

приблизительно 5% по весу, приблизительно 4% по весу, приблизительно 3%, или приблизительно 2%, или приблизительно 1%, или приблизительно 0,5% или меньше по весу. В определенных вариантах осуществления способов и композиций, описанных в данном документе, на стадии высушивания удаляется такое количество воды, что содержание воды в твердом порошке составляет менее чем 6%, или 5%, или 4%, или 3%, или предпочтительно менее чем 2% по весу. Содержание воды в норме является низким, и вода может адсорбироваться на твердой фазе в ходе лиофилизации, т. е. вода может удерживаться за счет межмолекулярных связей. В определенных вариантах осуществления водорастворимая композиция дополнительно содержит стабилизатор, например, метилцеллюлозу. В предпочтительных вариантах осуществления способов и композиций, описанных в данном документе, гидрофобная среда представляет собой касторовое масло, или глицерилтрикаприлат, или глицерилтрибутират или их комбинацию и может дополнительно содержать октановую кислоту; в определенных вариантах осуществления гидрофобная среда содержит алифатическое, олефиновое, циклическое или ароматическое соединение, минеральное масло, парафин, жирную кислоту, такую как октановая кислота, моноглицерид, диглицерид, триглицерид, простой эфир или сложный эфир или их комбинацию. В определенных вариантах осуществления способов и композиций, описанных в данном документе, триглицерид представляет собой длинноцепочечный триглицерид, среднецепочечный триглицерид, предпочтительно глицерилтрикаприлат, или короткоцепочечный триглицерид, предпочтительно глицерилтрибутират, и длинноцепочечный триглицерид представляет собой касторовое масло или кокосовое масло или их комбинацию. В определенных вариантах осуществления способов и композиций, описанных в данном документе, гидрофобная среда содержит касторовое масло, или глицерилтрикаприлат, или глицерилтрибутират или их комбинацию или смесь и может дополнительно содержать октановую кислоту. В определенных вариантах осуществления способов и композиций, описанных в данном документе, гидрофобная среда содержит глицерилтрикаприлат или низкомолекулярный сложный эфир, например, этилизовалерат или бутилацетат. В определенных вариантах осуществления способов и композиций, описанных в данном документе,

основным компонентом гидрофобной среды по весу является касторовое масло, и она может дополнительно содержать глицерилтрикаприлат. В определенных вариантах осуществления способов и композиций, описанных в данном документе, основным компонентом гидрофобной среды по весу является глицерилтрикаприлат, и она может дополнительно содержать касторовое масло.

**[00107]** В определенных вариантах осуществления композиция содержит суспензию, которая состоит по сути из смеси гидрофобной среды и твердой формы, где твердая форма содержит терапевтически эффективное количество полипептида и по меньшей мере одну соль среднецепочечной жирной кислоты, и где соль среднецепочечной жирной кислоты присутствует в композиции в количестве 10% или больше по весу. В определенных вариантах осуществления гидрофобная среда состоит по сути из касторового масла, глицерилмоноолеата и глицерилтрибутирата; или гидрофобная среда состоит по сути из глицерилтрикаприлата и глицерилмонокаприлата; или гидрофобная среда состоит по сути из касторового масла, глицерилтрикаприлата и глицерилмонокаприлата. В определенных вариантах осуществления гидрофобная среда содержит триглицерид и моноглицерид, и в определенных конкретных вариантах осуществления моноглицерид содержит тот же радикал жирной кислоты, что и триглицерид. В определенных из этих вариантов осуществления триглицерид представляет собой глицерилтрикаприлат, и моноглицерид представляет собой глицерилмонокаприлат. В определенных вариантах осуществления соль среднецепочечной жирной кислоты в водорастворимой композиции содержит тот же радикал жирной кислоты, что и среднецепочечный моноглицерид или что и среднецепочечный триглицерид или их комбинация. В определенных из этих вариантов осуществления соль среднецепочечной жирной кислоты представляет собой каприлат натрия (октаноат натрия), и моноглицерид представляет собой глицерилмонокаприлат, и триглицерид представляет собой глицерилтрикаприлат.

**[00108]** Многие из композиций, описанных в данном документе, содержат суспензию, которая содержит смесь гидрофобной среды и твердой формы, где твердая форма содержит терапевтически эффективное количество полипептида и по меньшей мере одну соль среднецепочечной жирной кислоты, и

где соль среднецепочечной жирной кислоты присутствует в композиции предпочтительно в количестве 10% или больше по весу. Твердая форма может представлять собой частицу (например, состоять по сути из частиц или состоять из частиц). Частица может быть получена посредством лиофилизации, или посредством грануляции, или посредством высушивания распылением, или посредством вальцевания. В одном варианте осуществления состав состоит по сути из суспензии или содержит ее, при этом суспензия содержит смесь гидрофобной среды и твердой формы, где твердая форма содержит терапевтически эффективное количество полипептида и приблизительно 10—20%, предпочтительно 15% соли среднецепочечной жирной кислоты, предпочтительно октаноата натрия, и полимер на основе поливинилпирролидона, например, PVP-12; и где гидрофобная среда содержит приблизительно 20—80%, предпочтительно 30—70% среднецепочечного или короткоцепочечного триглицерида, предпочтительно глицерилтрикаприлата или глицерилтрибутирата, приблизительно 0—50%, предпочтительно 0—30% касторового масла, приблизительно 3—10% поверхностно-активных веществ, предпочтительно приблизительно 6%, предпочтительно глицерилмонокаприлата и Tween 80; в конкретных вариантах осуществления полипептид присутствует в количестве менее чем 33%, или менее чем 25%, или менее чем 10%, или менее чем 3%, или менее чем 2%.

**[00109]** В представленных выше составах процентные значения представляют собой вес/вес.

**[00110]** В другом варианте осуществления состав содержит соль среднецепочечной жирной кислоты и поливинилпирролидон.

**[00111]** При нормальных условиях хранения полипептид в составах по настоящему изобретению является стабильным в течение длительного периода времени. Химическое и физическое состояние состава является стабильным. После введения в кишечник полипептид защищен от повреждения окружающей средой GI, поскольку составы получены на основе масла и, следовательно, в кишечнике создается отдельная локальная окружающая среда, где терлипрессин содержится в частицах, суспендированных в масле, что придает стабильность *in vivo*.

**[00112]** В определенных вариантах осуществления посредством способа получают композицию, которая состоит по сути из полипептида, соли среднецепочечной жирной кислоты и гидрофобной среды. В вариантах осуществления настоящего изобретения твердый порошок (твердая форма) состоит по сути из полипептида и соли среднецепочечной жирной кислоты. Дополнительными вариантами осуществления настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, полученные посредством способа, описанного в данном документе. Полипептид и/или соль среднецепочечной жирной кислоты или любая комбинация полипептида и других компонентов, таких как стабилизаторы белка, может быть получена в растворе смеси (например, с образованием водного раствора или смеси), которую можно лиофилизировать совместно, а затем суспендировать в гидрофобной среде. Другие компоненты композиции также могут быть необязательно лиофилизированы или добавлены в ходе восстановления твердых материалов.

**[00113]** В некоторых вариантах осуществления полипептид солибилизируют в смеси, например, содержащей один или более дополнительных компонентов, таких как соль среднецепочечной жирной кислоты, стабилизатор и/или поверхностно-активное средство, и растворитель удаляют с получением в результате твердого порошка (твердой формы), который суспендирован в гидрофобной среде. В некоторых вариантах осуществления полипептид и/или соль среднецепочечной жирной кислоты могут быть преобразованы в гранулированную частицу, которая затем ассоциируется с гидрофобной средой (например, суспендирована в гидрофобной среде или покрыта гидрофобной средой). Если требуется, фармацевтическая композиция может также содержать небольшие количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как буферизующие средства для поддержания pH, и других веществ, таких как, например, ацетат натрия и олеат триэтаноламина.

**[00114]** В некоторых вариантах осуществления твердая форма может представлять собой частицу (например, состоящую по сути из частиц или состоящую из частиц). В некоторых вариантах осуществления частица может быть получена посредством лиофилизации, посредством высушивания распылением, или посредством грануляции, или посредством вальцевания. В некоторых

вариантах осуществления данного способа соль жирной кислоты представляет собой октаноат натрия; в дополнительных вариантах осуществления данного способа соль среднецепочечной жирной кислоты присутствует в композиции в количестве от приблизительно 11% до приблизительно 40% по весу, или в количестве от приблизительно 11% до приблизительно 28% по весу, или в количестве приблизительно 15% по весу. В некоторых вариантах осуществления данного способа композиция дополнительно содержит полимер, образующий матрицу, и в конкретных вариантах осуществления данного способа полимер, образующий матрицу, представляет собой декстран или полимер на основе поливинилпирролидона (PVP); в дополнительных вариантах осуществления данного способа поливинилпирролидон присутствует в композиции в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 20% по весу, или в количестве от приблизительно 4% до приблизительно 15% по весу, или в количестве приблизительно 10% по весу. В определенных вариантах осуществления данного способа полимер на основе поливинилпирролидона представляет собой PVP-12 и/или характеризуется молекулярной массой приблизительно 3000 Да. Композиция может дополнительно содержать поверхностно-активные вещества, как описано выше. Твердая форма также может содержать связующее вещество. Также могут присутствовать небольшие количества других гидрофобных компонентов, как описано выше. Фармацевтические продукты из этих способов представляют собой дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения.

**[00115]**      *Наборы*

**[00116]**      Лекарственные формы для перорального введения, если требуется, могут быть представлены в упаковке или дозирующем устройстве, таком как набор, одобренный FDA, который может содержать одну или более стандартных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент и инструкции. Упаковка может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, например, блистерная упаковка. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по введению. К упаковке или дозирующему устройству может прилагаться уведомление, ассоциированное с контейнером, в форме, предписанной государственным органом, регулирующим изготовление, применение или продажу фармацевтических препаратов, и при этом

уведомление отражает одобрение органом формы композиций, или введение человеку, или ветеринарное введение. Такое уведомление, например, может представлять собой одобренную Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов маркировку отпускаемых по рецепту лекарственных средств или вкладыш с одобренным продуктом.

**[00117]** *Определения*

**[00118]** Как используется в данном документе, термин «полипептид» относится к молекуле, состоящей из ковалентно связанных аминокислот, и данный термин включает пептиды, полипептиды, белки и пептидомиметики. Пептидомиметик представляет собой соединение, содержащее непептидные структурные элементы, которые способны имитировать биологическое(-ие) действие(-я) природного исходного пептида. Некоторые из характеристик классических пептидов, такие как расщепляемые ферментами пептидные связи, в норме отсутствуют в пептидомиметике. Пептидомиметик полипептида может быть аналогом данного полипептида.

**[00119]** Термин «аминокислота» относится к молекуле, которая предусматривает любую из 20 встречающихся в природе аминокислот или аминокислот, которые были химически модифицированы, или синтетических аминокислот.

**[00120]** Как используется в данном документе, «аналог» или агонист полипептида относится к соединению, химическая структура и биологическая активность которого аналогичны данному пептиду.

**[00121]** Как используется в данном документе, «фармакологически или терапевтически эффективное количество» означает такое количество лекарственного средства или фармацевтического (терапевтического) средства (например, терлипрессина, октреотида), которое будет вызывать биологический или медицинский ответ ткани, системы, животного или человека, который востребован исследователем или клиницистом, и/или останавливает или снижает прогрессирование состояния, подлежащего лечению, или которое иным образом полностью или частично излечивает или действует паллиативно на состояние, описанное в данном документе, или предупреждает развитие описанных в данном



документе состояний (например, акромегалии или гепаторенального синдрома, портальной гипертензии, варикозного расширения вен, например, кровотечения вследствие варикозного расширения вен пищевода, асцита, и/или цирроза печени, и/или цирротического асцита или тяжелого цирротического асцита).

[00122] Введение «в комбинации», как используется в данном документе, означает, что два (или более) различных терапевтических средства доставляются субъекту во время поражения субъекта этим нарушением, например, два или более терапевтических средства доставляются после того, как у субъекта было диагностировано нарушение, и до того, как нарушение было излечено или устранено или лечение было прекращено по другим причинам. В некоторых вариантах осуществления доставка одного терапевтического средства все еще происходит, когда начинается доставка второго, так что существует перекрытие в отношении введения. Иногда это называется в данном документе «одновременной» или «параллельной доставкой». В других вариантах осуществления доставка одного терапевтического средства заканчивается до начала доставки другого средства лечения. В некоторых вариантах осуществления в любом случае терапевтические средства являются более эффективными вследствие комбинированного введения. Например, второе терапевтическое средство является более эффективным, например, эквивалентный эффект наблюдается с меньшим количеством второго терапевтического средства, или второе терапевтическое средство снижает симптомы и побочные эффекты в большей степени, чем можно было бы наблюдать, если бы второе терапевтическое средство вводили в отсутствие первого терапевтического средства, или аналогичная ситуация наблюдается с первым терапевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления доставка осуществляется таким образом, что снижение симптома или другого параметра, связанного с нарушением, является более значительным, чем то, которое наблюдалось бы при доставке одного терапевтического средства в отсутствие другого. Эффект двух терапевтических средств может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или более чем аддитивным. Доставка может быть такой, что эффект первого доставленного терапевтического средства все еще выявляется при доставке второго.

[00123] Как используется в данном документе, термин «лечение», например, «способ лечения», или «лечить», или «осуществление лечения», относится к терапевтическому лечению, целью которого является снижение, обращение вспять или предупреждение симптомов или побочных эффектов заболевания или нарушения. В некоторых вариантах осуществления соединения или композиции, раскрытые в данном документе, вводят до начала заболевания или нарушения. В некоторых вариантах осуществления соединения или композиции, раскрытые в данном документе, действуют во время или после начала заболевания или нарушения.

[00124] Функция и преимущества этих и других вариантов осуществления будут более полно понятны из следующих примеров. Эти примеры предназначены, чтобы быть иллюстративными по своей природе и не должны рассматриваться как ограничивающие объем систем и способов, обсуждаемых в данном документе.

## **ПРИМЕРЫ**

### **[00125] Пример 1. Получение капсул Mucapssa**

[00126] Получение капсул Mucapssa с октреотидом было описано, среди прочего, в совместно поданном патенте США № 8329198. Масляная суспензия (масса содержимого капсулы) содержит, в дополнение к соли октреотида, 10% поливинилпирролидона K12, 15% каприлата натрия (октаноата), 0,6% хлорида магния, 2% полисорбата 80 (Tween 80), 4% глицерилмонокаприлата и 65,1% глицерилтрикаприлата.

См. фиг. 1, на которой изображена блок-схема изготовления для получения капсул с октреотидом (продукт Mucapssa®).

### **[00127] Пример 2. Сравнение различных покрытий для составов на основе октреотида в количестве 20 мг и результаты РК-исследования у собак**

[00128] В текущем исследовании оценивали эффект изменения кишечнорастворимого покрытия и/или усилителя проницаемости в отношении биодоступности октреотида. В качестве животной модели использовали собаку породы бигль, поскольку она является подходящей моделью для тестирования

лекарственных форм для перорального введения. Различные кишечнорастворимые оболочки и усилитель проницаемости, представляющий собой капрат натрия ( $\text{NaC}_{10}$ ), тестировали вместо капрата натрия ( $\text{NaC}_8$ ), используемого в Mucapssa. Считалось, что  $\text{NaC}_{10}$  может быть более эффективным в повышении эффективности доставки макромолекул через эпителиальные мембраны.

[00129] Таким образом, в данном исследовании сравнивали пероральную биодоступность и фармакокинетические (ПК) параметры после перорального введения собакам Mucapssa и других прототипов состава/покрытия. Различные прототипы тестировали *in vitro* в анализах растворения, а затем *in vivo* у собак.

Тестируемые покрытия были следующими (более подробно во всем описании).

Обозначение покрытия	Ингредиенты покрытия
NC02	Eudragit/Eudragit®
NC03	Eudragit FS30®
NC04	Белая подоболочка (первое покрытие) OPADRY AmbII и верхняя оболочка (второе покрытие) Eudragit L 30 D-55
NC05	Смесь Eudragit FS30 и Eudragit L 30 D-55
Покрытие Mucapssa	Acryl-EZE®

Изменения состава были следующими:

1. Капрат натрия ( $\text{NaC}_{10}$ ) в качестве усилителя проницаемости вместо каприлата натрия ( $\text{NaC}_8$ ).
2. Две концентрации  $\text{NaC}_{10}$  (15 и 20%).
3. Две кишечнорастворимые оболочки (NC02, NC04) с потенциально различной (более высокой) кислотоустойчивостью по сравнению с Acryl-EZE. Цель – устойчивость при pH не более 4,5 и растворимость при pH выше 5,5. Термин «*устойчивость при pH не более 4,5*» означает, что каждая отдельная капсула должна демонстрировать растворение ниже 10% или 0% растворения в течение не более чем 2 часов в растворе цитрата при pH 4,5 (и аналогично для других значений pH). Термин «*растворимость при pH выше 5,5*» означает, что покрытие

лекарственной формы растворяется и лекарственная форма высвобождает свое содержимое при pH выше 5,5 (и аналогично для других значений pH). NC02 представляет собой Eudragit/Eudragit. (Данный материал называется Eudragit/Eudragit, поскольку, как и в случае с Acryl-EZE, материал распыляется при 2 различных скоростях для улучшения адгезии к капсуле. Сначала несколько мг распыляют при низкой скорости, а затем скорость распыления повышают до тех пор, пока не будет достигнуто полное увеличение веса покрытия. Общее количество Eudragit в каждой капсуле является одинаковым в NC02 и NC04.

[00130] NC04 содержит белую подоболочку OPADRY ambII (первое покрытие) и верхнюю оболочку Eudragit L 30 D-55 (второе покрытие)

4. NC03: кишечнорастворимая оболочка, которая растворяется при pH выше 7, содержащая Eudragit FS30, которая растворяется при pH выше 6,5 и признана неподходящей для применения по назначению.

5. NC05: комбинация двух кишечнорастворимых полимеров обеспечивала получение оболочки, которая растворялась при pH около 6,5. Это покрытие состоит из смеси Eudragit FS30 и Eudragit L 30 D-55. Это покрытие вызвало длительную задержку процесса растворения и было признано неподходящим для применения по назначению.

Ингредиенты экспериментальных капсул показаны ниже в таблице 1.

**Таблица 1. Ингредиенты экспериментальных капсул**

Усилитель	NaC <sub>8</sub>		NaC <sub>8</sub>			NaC <sub>10</sub> (15%)	NaC <sub>10</sub> (20%)
	F <sub>1</sub> C <sub>1</sub> P <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> C <sub>2</sub> P <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> C <sub>3</sub> P <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> C <sub>4</sub> P <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> C <sub>5</sub> P <sub>1</sub>	F <sub>2</sub> C <sub>2</sub> P <sub>1</sub>	F <sub>3</sub> C <sub>2</sub> P <sub>1</sub>
№ партии	Мусар -ssa	ОСТ- ССР-010	ОСТ- ССР- 0012	ОСТ- ССР- 011	ОСТ- ССР- 016	ОСТ- ССР-013	ОСТ- ССР- 014
<b>HFC</b>							
Октреотид (свободное основание)	20,0					20,0	20,0
PVP-12	60,5					60,5	60,5
MgCl <sub>2</sub>	3,6					3,6	3,6
Каприлат	90,8					--	--

натрия							
Капрат натрия		--			90,8		120,0
<b>Всего HFC</b>		<b>174,9</b>			<b>174,9</b>		<b>204,1</b>
<b>LF</b>							
GMC		24,0			24,0		24,0
GTC		394,1			394,1		364,9
Полисорбат 80		12,0			12,0		12,0
<b>Общий вес</b>		<b>605,0</b>			<b>605,0</b>		<b>605,0</b>
<b>Герметизация</b>							
Желатин		9			9		9
Полисорбат 80		0,4			0,4		0,4
Код оболочки	Acryl EZE 93018 509	NC02	NC04	NC03	NC05	NC02	NC02

## I. Тесты на растворение

### Аналитические способы

**[00131]** Анализ и примеси/продукты разложения для составов капсул с октреотидом определяли посредством способа обращенно-фазовой HPLC-УФ/флуоресцентной хроматографии с применением колонки с пептидом Aeris (или эквивалентным) и подвижной фазы ацетонитрил:вода:TFA. Содержимое капсулы экстрагировали метанолом, разбавляли и вводили в прибор для HPLC. Профили высвобождения (растворения) лекарственного средства определяли с использованием аппарата USP-II с двухстадийным способом растворения в соответствии с USP <711> и Европ. фарм. 2.9.3. Тесты проводили в среде для растворения объемом 900 мл, поддерживаемой при температуре  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  и при 50 об./мин. Тесты включали двухчасовое растворение на кислотной стадии в цитратном буфере при pH 4,5 (за исключением Мусарсса, который тестировали в 0,1 н. HCl, pH 1) с последующим растворением на буферной стадии в течение не более 60 минут в фосфатном буфере при pH 6,8. Для состава F<sub>1</sub>C<sub>4</sub>P<sub>1</sub> использовали буфер с pH 7,2 (вместо 6,8). Аликвоты растворенных веществ отбирали из бани для растворения в указанных временных точках и анализировали посредством HPLC.

**[00132] Результаты тестов конечного продукта**

**[00133]** Результаты анализа/примесей и однородности содержания (CU) тестируемых составов представлены ниже в таблице 2. Все результаты находились в пределах технических требований.

Название теста	Техническое требование	ОСТ-ССР-010	ОСТ-ССР-011	ОСТ-ССР-012	ОСТ-ССР-013	ОСТ-ССР-014	ОСТ-ССР-016
Анализ октреотида	90,0—110,0%	102,7	102,7	102,7	95,7	98,6	102,7
CU	AV ≤ 15	15,4	15,4	15,4	6,9	15,3	15,4
Анализ CU (STDEV)	-	113,5 (1,4)	113,5 (1,4)	113,5 (1,4)	104,1 (1,8)	112,9 (1,7)	113,5 (1,4)
<b>Тест на растворение</b>							
Кислотная стадия (рН-4,5), 2 ч	<10%	1	0	1	2	0	0
Буферная стадия (рН-6,8), 45 мин	Q = 75%	75	94 (120 мин, рН 7,2)	101	97	95	93 (75 мин)

**Таблица 2. Анализ и тест на растворение тестируемых капсул**

**[00134] Результаты тестов на растворение**

**[00135]** Применяли двухстадийный (последовательный) способ растворения. Критериями приемлемости для кислотной стадии было «отсутствие растворения отдельных капсул выше 10% за 2 часа», а на буферной стадии было установлено Q-значение 75% через 45 минут.

Результаты растворения прототипов на буферной стадии (рН 6,8) представлены на фиг. 2.

Среди прототипов наблюдались различные профили растворения. Представлены средние данные высвобождения API (%).

**[00136]** Чтобы оценить, является ли различие значимым, проводили статистический анализ. Результаты статистического анализа демонстрировали, что статистически значимые различия не обнаружены между угловыми

коэффициентами партий, в которых доверительные интервалы перекрываются, таких как партии ОСТ-ССР-010 и ОСТ-ССР-013. Партия ОСТ-ССР-016 характеризуется значительно более медленной скоростью высвобождения по сравнению с партиями RB1 (Mycapssa), ОСТ-ССР-014, ОСТ-ССР-013, ОСТ-ССР-012 и ОСТ-ССР-010. Кроме того, ОСТ-ССР-011 демонстрирует значительно более медленное высвобождение, чем ОСТ-ССР-016. Следует отметить, что все партии, за исключением ОСТ-ССР-011 и ОСТ-ССР-016, сгруппированы вместе, что обеспечивает более быстрое высвобождение.

**[00137]** Тестировали серию из 5 различных составов оболочки с использованием капсул, наполненных тем же составом ТРЕ, что и продукт Mycapssa (фаза 1, группы 1, 2, 3 и 4; фаза 2, группа 4). Составы различных экспериментальных оболочек обеспечивали в результате улучшенную кислотоустойчивость по сравнению с оболочкой Mycapssa (покрытие Acryl-EZE). Кишечнорастворимая оболочка Mycapssa была стабильной при pH 1, но отслаивалась от капсулы при pH выше 3 (наблюдалась пленка, плавающая в сосуде для растворения). Все остальные экспериментальные оболочки выдерживали 2 часа при pH 4,5 без вскрытия. Эта более высокая кислотоустойчивость приводила к снижению вариабельности Tlag и Tmax.

**[00138]** Следует отметить, что некоторые оболочки, а именно NC02 и NC04, в комбинации с NaC8 в качестве усилителя проницаемости обеспечивали более высокую биодоступность по сравнению с продуктом Mycapssa при тестировании у собак. См. ниже и фиг. 3, где представлены результаты определения РК у собак с NC02 и NC04 (две наилучшие оболочки) по сравнению с контролем (продуктом Mycapssa).

**[00139]** Поскольку кишечнорастворимые пленочные оболочки (NC02, NC04 и Mycapssa) растворялись при более низком pH (ниже pH 5,5), за исключением NC03 и NC05, то скорость растворения октреотида не контролируется при pH 6,8 и, следовательно, невозможно предсказать потенциальную отличающуюся скорость абсорбции различных пленочных покрытий.

**[00140]** Экспериментальные оболочки NC03 и NC05 были разработаны для растворения при более высоком pH, чем NC02 и NC04. Таким образом, их профили растворения заметно отличались от профилей растворения группы Мусарсса, NC02 и NC04: NC05 растворялась гораздо медленнее при pH 6,8, тогда как NC03 вообще не растворялась при pH 6,8, и ее профиль высвобождения лекарственного средства при pH 7,2 медленнее, чем у всех других оболочек. Эти различия в профилях высвобождения лекарственного средства обеспечивали в результате увеличение  $T_{lag}$  и  $T_{max}$  по сравнению с NC02, NC03 и Мусарсса. Еще одним эффектом была более низкая биодоступность по сравнению с NC02 и NC04.

## **II. Исследования на животных**

### **[00141] План эксперимента**

**[00142]** Двадцать четыре самца собак породы бигль (8-12 кг) из колонии Исследовательского центра MPI, в которой содержатся ранее подвергавшиеся обработке собаки породы бигль, использовали после 10-дневного периода акклиматизации. Все животные голодали в течение по меньшей мере 12 часов до введения дозы и в течение первых 4 часов после сбора образцов крови. При обработках 1—4 в фазе 1 и 2—4 в фазе 2 для подкисления содержимого желудка собаки за примерно 30 минут до введения дозы каждое животное получало однократную подкожную (SC) инъекцию пентагастрина (0,12 мг/мл) при уровне дозы, составляющем 0,006 мг/кг, и объеме дозы, составляющем 0,05 мл/кг.

Каждую собаку использовали для 2 обработок (фаза 1 и фаза 2) с периодом вымывания, составляющим 58 дней. Кровь брали в заранее определенных временных точках, обрабатывали с получением плазмы крови и замораживали при  $-70^{\circ}\text{C}$ . Концентрацию октреотида измеряли с применением способа LC-MS/MS.

Воздействие октреотида рассчитывали с применением линейного метода трапеций. Данные, полученные при SC-введении октреотида, использовали в качестве эталона для расчета относительной биодоступности октреотида ( $F_{rel}$ ) в перорально вводимых составах.

### **Таблица 3. Описание капсулы и схема исследования (фаза 1/фаза 2)**



Группа	Код продукта	№ партии	Обработка (доза октреотида)	Усилитель	Усилителя	Кишечнорастворимая оболочка (название/код)	Целевое значение pH при растворении  кишечнорастворимой оболочки
					проницаемости на капсулу		
Фаза 1							
1	СНIP4F <sub>1</sub> C <sub>1</sub> P <sub>1</sub> (Mycapssa)	*3573D15	Капсула для перорального введения (20 мг)	NaC <sub>8</sub>	90 (15)	Acryl EZE	>1,2
2	СНIP4F <sub>1</sub> C <sub>2</sub> P <sub>1</sub>	ОСТ-ССР-010	Капсула для перорального введения (20 мг)	NaC <sub>8</sub>	90 (15)	NC02	>5,5
3	СНIP4F <sub>1</sub> C <sub>3</sub> P <sub>1</sub>	ОСТ-ССР-012	Капсула для перорального введения (20 мг)	NaC <sub>8</sub>	90 (15)	NC04	>5,5
4	СНIP4F <sub>1</sub> C <sub>4</sub> P <sub>1</sub>	ОСТ-ССР-011	Капсула для перорального введения (20 мг)	NaC <sub>8</sub>	90 (15)	NC03	>7,0
Фаза 2							
1			*SC; сандостатин для SC-введения (0,1 мг)	-	-	-	-
2	СНIP4F <sub>2</sub> C <sub>2</sub> P <sub>1</sub>	ОСТ-ССР-013	Капсула для перорального введения (20 мг)	NaC <sub>10</sub>	90 (15)	NC02	>5,5
3	СНIP4F <sub>3</sub> C <sub>2</sub> P <sub>1</sub>	ОСТ-ССР-014	Капсула для перорального введения (20 мг)	NaC <sub>10</sub>	120 (20)	NC02	>5,5
4	СНIP4F <sub>1</sub> C <sub>5</sub> P <sub>1</sub>	ОСТ-ССР-016	Капсула для перорального введения (20 мг)	NaC <sub>8</sub>	120 (20)	NC05	>6,5

\*Ампула объемом 1 мл, содержащая октреотид (в виде ацетата) в концентрации 0,1 мг/мл (сандостатин, Novartis Pharmaceuticals).

**[00143]** Ингредиенты тестируемых капсул указаны выше в таблице 1.

**[00144]** Исследование на животных

**[00145]** Работу с животными проводили в исследовательском центре MPI (Каламазу, Мичиган, США). В качестве животной модели использовали ранее подвергавшихся обработке собак породы бигль из колонии исследовательского центра MPI (8—12 кг).

**[00146] Введение тестируемого препарата.** Животные голодали в течение по меньшей мере 12 часов до введения дозы и в течение первых 4 часов после сбора образцов крови (корм возвращали в течение 30 минут после сбора последнего образца крови с 4-часовым интервалом сбора).

2 фазы введения, фаза 1 и фаза 2, были разделены временным промежутком, составляющим 58 дней.

**[00147] Введение капсулы.** рН желудка собаки является очень сходным с таковым желудка человека натощак при предварительной обработке пентагастрином. Для подкисления содержимого желудка за примерно 30 минут до введения дозы ( $\pm 5$  минут) каждое животное получало однократную подкожную инъекцию пентагастрина (0,12 мг/мл) при уровне дозы, составляющем 0,006 мг/кг, и объеме дозы, составляющем 0,05 мл/кг. Подробности о получении и применении пентагастрина известны из уровня техники. Предварительно определенные животные получали однократную дозу в виде капсулы с соответствующим составом на основе тестируемого препарата, как указано в таблице 3.

**Подкожное введение.** Предварительно определенные животные в фазе 2, группе 1 получали однократную подкожную дозу 0,1 мг сандостатина.

**[00148] Сбор крови.** Образцы крови (примерно 2 мл/образец) собирали из яремной вены и помещали в пробирки, содержащие  $K_3EDTA$ . Временные точки сбора были следующими: до введения дозы (0 часов) и через примерно 0,083, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,33, 1,67, 2, 2,5, 3, 4 и 5 часов после введения дозы (13 образцов крови) для группы SC-введения и до введения дозы (0 часов) и через примерно 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5,5, 6,5, 7,5 и 9 часов после введения дозы (13 образцов крови) для перорально доставленного октреотида. После сбора все образцы крови помещали на ледяной блок (или влажный лед). Образцы центрифугировали и полученную плазму крови отделяли и разделяли на две примерно равные аликвоты по 500 мкл каждая. Каждый образец плазмы крови помещали в предварительно охлажденные пробирки, предварительно загруженные 25 мкл аprotинина. Образцы плазмы крови замораживали при температуре от  $-60^{\circ}C$  до  $-90^{\circ}C$  в предварительно маркированных пластиковых флаконах в течение 1 часа после центрифугирования.

**[00149] Биоанализ.** Анализ образцов плазмы крови осуществляли с применением способа LC-MS/MS для определения октреотида в сыворотке крови собак.

**[00150] Фармакокинетический анализ.** Рассчитывали фармакокинетические параметры октреотида. Максимальную концентрацию в плазме крови ( $C_{max}$ ) и время до достижения  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) брали непосредственно из этих данных. Константу скорости выведения,  $\lambda_z$ , и период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) рассчитывали с применением стандартных способов.

**[00151]** Рассчитывали площадь под кривой и время задержки абсорбции,  $T_{lag}$ , брали непосредственно из этих данных, как и в первый раз после первого периода времени сбора образцов, когда концентрация составляла  $\geq LOQ$ . Если концентрация составляла  $\geq LOQ$  в первый период времени сбора образцов, то время задержки не оценивали.

**[00152]** Биодоступность,  $F$ , при каждой пероральной обработке по сравнению с SC-обработкой рассчитывали как и  $AUC(inf)$ .

**[00153] Фармакокинетика**

**[00154]** У небольшого количества животных в экспериментальной группе имела место очень высокая вариабельность, что затрудняет выявление статистически значимых различий между обработками. Тем не менее, можно указать на различие в  $T_{lag}$  и  $T_{max}$  между Мусарсса и всеми другими экспериментальными группами.  $T_{lag}$  у Мусарсса было намного более коротким и вариабельным (медианное значение 0,51 ч и диапазон 0,50—3,48 ч) по сравнению с другими экспериментальными группами с медианными значениями  $T_{lag}$  в диапазоне 1,76—2—2,74 и меньшим диапазоном  $T_{lag}$  в пределах каждой группы.

**[00155]** По сравнению с контрольным составом (Мусарсса), для которого медианное значение  $T_{max}$  составляло 1,76 ч, медианные значения были немного больше для всех групп и находились в диапазоне 2,02—3,50 ч. Составы  $F_1C_4P_1$  (ОСТ-ССР-011) характеризовались в приблизительно 2 раза более продолжительным периодом времени по сравнению с 3,50 ч в случае Мусарсса. Как

и в случае с временем задержки, диапазоны в случае пероральных обработок перекрывались.

**[00156]** Средние значения  $C_{max}$ ,  $AUC(0-t)$  и  $AUC(inf)$  для группы 3 ( $F_1C_3P_1 = \text{ОСТ-ССР-0012}$ , также называемый  $NC04$ ) в фазе 1 были самыми высокими по сравнению с контролем или всеми другими составами для перорального введения. Состав группы 2, фазы 1 ( $F_1C_2P_1 - \text{ОСТ-ССР-010}$ , также называемый  $NC02$ ) характеризовался результатами, которые находились между результатами контроля и состава  $NC04$ .

**[00157]** Группа 4 в фазе 1 ( $F_1C_4P_1 - \text{ОСТ-ССР-011}$ ) характеризовалась более низкими значениями  $C_{max}$ ,  $AUC(0-t)$  и  $AUC(inf)$  по сравнению с контролем (*Mycapssa*).

**[00158]** Хотя вариабельность не позволяет провести окончательное ранжирование на основании  $AUC(0-t)$ , общий порядок по биодоступности в тестируемых и контрольных составах был следующим:  $F_1C_3P_1 ((NC04)) > F_1C_2P_1 > F_1C_1P_1 (\text{контроль}) > F_1C_4P_1, F_1C_5P_1 > F_3C_2P_1 > F_2C_2P_1$ .

**[00159]** (Альтернативные коды:  $\text{ОСТ-ССР-0012}(NC04) > \text{ОСТ-ССР-010}(NC02) > \text{контроль } \text{Mycapssa} > \text{ОСТ-ССР-011}, \text{ОСТ-ССР-016} > \text{ОСТ-ССР-014} > \text{ОСТ-ССР-013}$ )

**[00160]** Наилучшие результаты были получены для  $F_1C_3P_1$  ( $\text{ОСТ-ССР-0012}$ ), который представляет собой состав *Mycapssa* плюс капсулы, покрытые  $NC04$ , – новым покрытием, которое представляет собой белую подболочку *OPADRY ambII* (первое покрытие) и верхнюю подболочку *Eudragit L 30 D-55* (второе покрытие). Также хорошая биодоступность была получена при использовании капсул, покрытых  $NC02$  (только *Eudragit L 30 D-55* в качестве покрытия), с составом *Mycapssa*. См. фиг.3

**[00161]** Эффект типа усилителя проницаемости в отношении биодоступности

**[00162]** Усилителем проницаемости, используемым в продукте *Mycapssa*, является каприлат натрия ( $NaC_8$ ). В данном исследовании его сравнивали с 2 составами (группы 2 и 3 в фазе 2), которые содержали каприлат

натрия ( $\text{NaC}_{10}$ ) в качестве усилителя проницаемости при уровне 15% и 20% соответственно. Эти экспериментальные группы были покрыты кишечнорастворимой оболочкой NC02 и, таким образом, их можно сравнить с группой 2 в фазе 1, которая имела идентичную оболочку, но с  $\text{NaC}_8$  в качестве усилителя проницаемости. Использование  $\text{NaC}_{10}$  в качестве усилителя проницаемости снижало биодоступность по сравнению с составами, которые содержали  $\text{NaC}_8$  в качестве усилителя.

Следует отметить, что две оболочки, а именно NC02 и NC04, в комбинации с  $\text{NaC}_8$  в качестве усилителя проницаемости обеспечивали более высокую биодоступность по сравнению с Мусарсса при тестировании у собак. См. выше и фиг. 3. Эту более высокую биодоступность невозможно было предсказать на основании профиля растворения в буферном состоянии (рН 6,8), поскольку скорость растворения октреотида не регулируется при рН 6,8, а следовательно и между профилями Мусарсса, NC02 и NC04 (фаза 1, группы 1, 2 и 3).

Экспериментальные оболочки NC03 и NC05 были разработаны для растворения при более высоком рН, чем NC02 и NC04. Таким образом, их профили растворения заметно отличались от профилей растворения группы Мусарсса, NC02 и NC04: NC05 растворялась гораздо медленнее при рН 6,8, тогда как NC03 вообще не растворялась при рН 6,8, и ее профиль высвобождения лекарственного средства при рН 7,2 медленнее, чем у всех других оболочек. Эти различия в профилях высвобождения лекарственного средства обеспечивали в результате увеличение  $T_{lag}$  и  $T_{max}$  по сравнению с NC02, NC03 и Мусарсса. Еще одним эффектом была более низкая биодоступность по сравнению с NC02 и NC04.

**Таблица 4. Краткое описание РК-параметров для капсул, содержащих октреотид, с двумя наилучшими покрытиями по сравнению с Мусарсса**

Параметр*	Группа 1 Мусарсса СНIP4F <sub>1</sub> C <sub>1</sub> P <sub>1</sub>	Группа 2 NC02; C8 (15%) СНIP4F <sub>1</sub> C <sub>2</sub> P <sub>1</sub>	Группа 3 NC04; C8 (15%) СНIP4F <sub>1</sub> C <sub>3</sub> P <sub>1</sub>
Tlag (ч)†	0,51 (6) [0,50—3,48]	1,76 (6) [1,00—2,48]	2,01 (6) [1,50—2,48]
Cmax (пг/мл)	21227±24673 (6)	68018±39456 (6)	91795±74297 (6)
Tmax (ч)	1,76 (6) [1,02—5,48]	1,99 (6) [1,00—2,50]	2,02 (6) [1,50—2,48]
AUC (0-t) (ч×пг/мл)	35562±24267 (6)	49988±25875 (6)	67140±48347 (6)
AUC (inf) (ч×пг/мл)	36201±29112 (4)	49424±28905 (5)	67578±48392 (6)
λz (1/ч)	0,5150±0,1084 (4)	0,5043±0,1208 (5)	0,5388±0,2275 (6)
t½ (ч)	1,40±0,35 (4)	1,47±0,50 (5)	1,53±0,74 (6)
F (%)‡			
По сравнению с SC	1,38	1,89	2,59
По сравнению с Мусарсса	100,00	136,53	186,67

## Выводы

**[00163]** В данном исследовании оценивали биодоступность различных кишечнорастворимых покрытий, которые являются более кислотоустойчивыми при более высоком pH (pH не более 4,5). Хотя высокая вариабельность при абсорбции у собак не позволяет провести окончательное ранжирование, можно сказать, что 6 тестируемых составов характеризовались большими медианными значениями времени задержки и Tmax по сравнению с контролем, хотя и наблюдалось перекрытие между диапазонами для всех 7 составов для перорального введения.

**[00164]** Было обнаружено, что биодоступность была выше у составов с NaC<sub>8</sub> по сравнению с NaC<sub>10</sub>.

**[00165]** На основании AUC(0-t) общий порядок по биодоступности для различных кишечнорастворимых оболочек был следующим: NC04 > NC02 > Acryl-EZE (Мусарсса) > NC05 > NC03. Оценочные значения биодоступности для группы 3 (NC04) фазы 1 были значительно выше, чем в контрольной (примерно двукратное повышение биодоступности по сравнению с Мусарсса) и других группах

обработки; NC02 также характеризовалось значительным повышением биодоступности по сравнению с Mucapssa; см. таблицу 4. Таким образом, предполагается, что как покрытие NC02, так и покрытие NC04 будут дополнительно оцениваться в отношении получения лекарственной формы для перорального введения с улучшенной биодоступностью, называемой капсулой второго поколения.

### Пример 3. Получение капсул с 30 мг октреотида с новым покрытием

[00166] В предыдущем примере 2 описаны капсулы второго поколения с 20 мг октреотида с новым улучшенным покрытием (NC04), которое является кислотоустойчивым при pH не более 4,5, что обеспечивало примерно двукратное улучшение биодоступности по сравнению с капсулами Mucapssa.

[00167] На основе покрытия этих капсул с 20 мг было решено разработать капсулы с 30 мг с таким же покрытием (NC04), как описано в данном примере, для показаний, при которых требуется более высокая дозировка октреотида.

[00168] Пять прототипов изготавливали в дозе 30 мг, как указано в таблице 5, с целью установления биодоступности, аналогичной биодоступности капсул с 20 мг с покрытием NC04.

**Таблица 5. Прототипы с 30 мг октреотида, изготовленные для РК-исследования у собак**

Код продукта	Номер партии	Подробные сведения о содержимом	Код покрытия
#Увеличение величины дозировки октреотида			
СНIP4F <sub>4</sub> C <sub>3</sub> P <sub>1</sub>	ОСТ-ССР-035	Состав Mucapssa «в исходном виде» с изменением в покрытии	NC04*
Изменения в HF			
СНIP4F <sub>4</sub> C <sub>3</sub> P <sub>4</sub>	ОСТ-ССР-037	Просеянная HF (400 мкм)	NC04
СНIP4F <sub>4</sub> C <sub>3</sub> P <sub>2</sub>	ОСТ-ССР-040	HF, высушенная распылением	NC04
Изменения в LF			

СНІР4F <sub>6</sub> C <sub>3</sub> P <sub>1</sub>	ОСТ-ССР-039	Кроскармеллоза в LF	NC04
СНІР4F <sub>5</sub> C <sub>3</sub> P <sub>1</sub>	ОСТ-ССР-036	Меньше GTC	NC04

**[00169]** Блок-схема изготовления для получения прототипов капсул с 30 мг октреотида показана на фиг. 4, ингредиенты гидрофильной фракции HFC показаны в таблице 6, и ингредиенты масляной суспензии OS показаны в таблице 7.

**Таблица 6. Ингредиенты гидрофильной фракции HFC (мг/капсула)**

Ингредиент/номер партии	ОСТ-ССР-035	ОСТ-ССР-036	ОСТ-ССР-037	ОСТ-ССР-039	ОСТ-ССР-040
	ОСТ-HFC-018				Высушивание распылением
	ОСТ-HF-015	ОСТ-HF-015	ОСТ-HF-015	ОСТ-HF-014	HF-067#005B
Октреотид (свободное основание)	30,0				
PVP-12	60,0				
MgCl <sub>2</sub>	3,6				
Каприлат натрия	91,0				
<b>Всего HFC (гидрофильная фракция)</b>	<b>184,6</b>				

**Таблица 7. Ингредиенты масляной суспензии OS (на капсулу)**

Ингредиент/номер партии	ОСТ-ССР-035	ОСТ-ССР-036	ОСТ-ССР-037	ОСТ-ССР-039	ОСТ-ССР-040
	ОСТ-OS-018	ОСТ-OS-019	ОСТ-OS-020	ОСТ-OS-023	ОСТ-OS-024
HF	188,7 <sup>2</sup>	184,6			
Кроскармеллоза натрия	NA	NA	NA	24 <sup>3</sup>	NA
GMC	24,0	24,0	24,0	24,0	24,0
GTC	375,3	189,7	379,4	355,4	379,4
Полисорбат 80	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
<b>Общий вес</b>	<b>600,0</b>	<b>410,3</b>	<b>600,0</b>	<b>410,3</b>	<b>600,0</b>

<sup>2</sup> – на основе ацетата октреотида (34,1 мг)



<sup>3</sup> – 4% из 600 мг OS

#### **[00170] Заполнение OS твердых желатиновых капсул размером 0**

Твердые желатиновые капсулы размером 0 (HGC) наполняли OS вручную при целевом весе наполнения, составляющем 600,0 мг ± 2,5%. Точность заполнения подтверждали через заранее определенные интервалы с использованием проверки веса в процессе.

#### **[00171] Герметизация желатиновых капсул**

Получали раствор для герметизации, содержащий порошок желатина (22%), полисорбат 80 (1,3%) и воду для ирригации (76,7%) при температуре 50—55°C. После получения раствора для связывания его уравнивали при низкой скорости перемешивания, чтобы уменьшить количество пузырьков воздуха в растворе. Затем на капсулы наносили состав для герметизации при температуре 43°C ± 2°C. Все герметизированные капсулы проходили тест на утечку под вакуумом. На стадии нанесения покрытия допускались только капсулы, которые прошли тест на утечку.

#### **[00172] Новое покрытие**

Новый состав покрытия, который обеспечивал самую высокую биодоступность (обозначенный NC04), состоит из трехслойной пленочной оболочки:

**[00173]** подоболочка (первое покрытие) – белая подоболочка OPADRY ambII

**[00174]** Белая подоболочка OPADRY ambII представляет собой высокоэффективный влагонепроницаемый барьер в виде пленочного покрытия на основе поливинилового спирта (PVA), первоначально разработанного для нанесения покрытия на твердые лекарственные формы для перорального введения, которые необходимо защищать от влаги из окружающей среды.

**[00175]** В этих капсулах белая подоболочка OPADRY ambII используется в качестве подоболочки для оптимизации адгезии кишечнорастворимой пленки к твердым желатиновым капсулам (HGC).

**[00176]** Результаты, показанные в данном документе, демонстрируют увеличенную AUC при использовании данной подболочки. Без ограничения теорией, предполагается, что подболочка на основе PVA служит в качестве влагонепроницаемого барьера, поддерживая необходимый уровень влаги в стенке капсулы. Назначение влагонепроницаемого барьера состоит в том, чтобы предотвратить высыхание стенок желатиновых капсул, т. е. потерю ими воды, содержание которой должно составлять ~13%, чтобы капсулы не стали хрупкими. Обычно PVA используется для удержания влаги снаружи (особенно в случае таблеток), но в настоящем изобретении без ограничения теорией PVA используется для удержания влаги внутри.

**[00177] Кишечнорастворимая оболочка (2-е покрытие) – Eudragit L 30 D-55**

Eudragit L 30 D-55 представляет собой водную дисперсию анионных полимеров с метакриловой кислотой в качестве функциональной группы. Она представляет собой эффективное и стабильное кишечнорастворимое покрытие.

**[00178] Верхняя оболочка (3<sup>е</sup> покрытие) – тальк**

**[00179]** Тальк используется в качестве средства, препятствующего слипанию, чтобы предотвратить слипание капсул во время их хранения в нерасфасованном виде.

**[00180]** Эксперименты *in vitro* проводили на различных капсулах. Поскольку наилучшие результаты в отношении ВА у собак были получены с применением капсулы ОСТ-ССР-035, результаты *in vitro* для этой капсулы показаны на фиг. 5.

**[00181]** На фиг. 5 показано растворение партии ОСТ-ССР-035 при pH 6,8. Это указывает на то, что высвобождение на буферной стадии (фосфатный буфер, pH 6,8) соответствовало техническому требованию ( $\geq 75\%$  за 45 минут). Среднее высвобождение API составляло 111% за 45 минут. (Наблюдались результаты растворения выше чем 100%, и данную проблему исследовали и выяснили, что она связана с изменениями, внесенными на стадии получения

образца для осуществления способа, который обеспечивал большие площади пиков по сравнению с точными значениями площади пиков.)

**[00182]** Результаты растворения партии ОСТ-ССР-035 на кислотной стадии при pH 4,5 демонстрируют кислотоустойчивость 6/6 капсул через 120 минут. Новое покрытие остается на капсуле при pH = 4,5. В случае Мусарсса покрытие удаляется с капсулы при pH = 3,5, и при этом капсула растворяется.

**[00183]** Результаты растворения капсул Мусарсса на кислотной стадии (цитратный буфер, pH 1,2) демонстрировали утечку из 1/6 капсул через 120 минут (высвобождение API не более 3,2%). Высвобождение API соответствовало критерию (<10% за 120 минут).

**[00184]** Результаты тестов на растворение капсул Мусарсса на кислотной стадии (цитратный буфер, pH 4,5) демонстрировали утечку из 6/6 капсул через 60 минут. Высвобождение API не соответствовало критерию (<10% за 120 минут).

**[00185]** Результаты растворения капсул Мусарсса при pH 6,8 (фосфатный буфер, pH 6,8) демонстрировали высвобождение API в соответствии с критерием ( $\geq 75\%$  за 45 минут). Среднее высвобождение API составляло 103% за 45 минут. 2-стадийное растворение = 2 часа в кислотной среде, а затем 45 минут в нейтральном буфере. В случае Мусарсса оно составляет 2 часа в кислотной среде при pH 1, а затем 45 минут в буфере при pH 6,8. В случае 30 мг октреотида с новым покрытием (NC04) оно составляет 2 часа в кислотной среде при pH 4,5, а затем 45 минут в буфере при pH 6,8. Растворение Мусарсса в буфере является таким же, как и в случае 30 мг октреотида с новым покрытием (NC02), хотя воздействие кислоты отличается.

**[00186]** Значения относительной биодоступности октреотида в капсулах при введении с пентагастрином самцам собак породы бигль сравниваются в таблице 8. Состав СНР4F<sub>4</sub>C<sub>3</sub>P<sub>1</sub> характеризовался самой высокой относительной биодоступностью, составляющей 125% и 124% соответственно, при введении в дозах 30 мг (фаза 1) и 60 мг (фаза 2) соответственно. Состав СНР4F<sub>5</sub>C<sub>3</sub>P<sub>1</sub>, который содержал меньшее количество ГТС, характеризовался следующей самой высокой биодоступностью, составляющей 94%, а составы СНР4F<sub>4</sub>C<sub>3</sub>P<sub>4</sub> и СНР4F<sub>4</sub>C<sub>3</sub>P<sub>2</sub>,

которые содержали просеянную и высушенную распылением HF соответственно, характеризовались самыми низкими значениями биодоступности, составляющими 80% и 71% соответственно.

**Таблица 8. Краткое описание относительной биодоступности для октреотида после перорального введения доз, составляющих 30 мг или 60 мг, капсул СНР4 самцам собак породы бигль – фазы 1 и 2**

Фаза	Группа	Состав	№ партии	F(%)*
1	1	СНР4F <sub>4</sub> C <sub>3</sub> P <sub>1</sub>	ОСТ-ССР-035 («в исходном виде»)	125
2	2	СНР4F <sub>4</sub> C <sub>3</sub> P <sub>1</sub>	ОСТ-ССР-035 («в исходном виде»)	124
1	2	СНР4F <sub>5</sub> C <sub>3</sub> P <sub>1</sub>	ОСТ-ССР-036 Более низкое содержание GTC	94
2	3	СНР4F <sub>4</sub> C <sub>3</sub> P <sub>4</sub>	ОСТ-ССР-037 Просеянная HF	80
2	1	СНР4F <sub>4</sub> C <sub>3</sub> P <sub>2</sub>	ОСТ-ССР-040 HF, высушенная распылением	71

\*Расчитано на основании среднего значения AUC(inf), скорректированного по дозе, относительно данного значения в случае контрольной обработки (Mycapssa).

**[00187] Пример 4. Получение и тестирование капсул с терлипрессином**

**[00188]** Терлипрессин (также известный как триглициллизин-вазопрессин) представляет собой синтетический аналог нейропептидного гормона вазопрессина и пролекарство на основе 8-лизин-вазопрессина (LVP). Терлипрессин вводят посредством внутривенной (iv) инфузии или болюса в больнице для лечения острого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, которое развивается у людей, которые страдают портальной гипертензией вследствие цирроза печени, а также назначают при гепаторенальном синдроме 1 и 2 типов и

при асците, который может представлять собой цирротический асцит или тяжелый цирротический асцит.

**[00189]** Представлена капсула с терлипрессином (ТР) для перорального введения на основе состава, разработанного для 30 мг октреотида с NC04 (пример 3). В настоящем исследовании оценивали фармакокинетические параметры у собак для терлипрессина, вводимого путем IV болюсной инъекции (2 возрастающие дозы) и с помощью капсул для перорального введения (2 возрастающие дозы). В данном примере описаны изготовление и характеристики прототипов капсул с терлипрессином, используемых для РК-исследования у собак, а также результаты данного исследования.

**[00190]** Изготавливали три прототипа, различающихся величиной дозировки (2 мг или 10 мг), а также количеством и типом используемого PVP (PVP-12 или PVP K-30), при этом количество PVP в составе корректировали для достижения одинаковой вязкости всего состава). Количества других компонентов (каприлата натрия, хлорида магния, полисорбата 80, глицерилмонокаприлата и глицерилтрикаприлата) были по сути такими же, как и в случае Mucapssa (пример 1).

**[00191]** **Способ изготовления**

**[00192]** Блок-схема изготовления капсул с терлипрессином изображена на фиг. 6

**[00193]** **Получение неочищенной гидрофильной фракции и гидрофильной фракции (HF, также называемой гидрофобной средой)**

**[00194]** Ацетат терлипрессина, PVP-12 или PVP-30 и MgCl<sub>2</sub> растворяли в воде с получением раствора HF-SA. Отдельно растворяли в воде каприлат натрия с получением раствора HF-SC.

После получения чистых растворов растворы HF-SA и HF-SC объединяли (HF-SA добавляли в HF-SC) при перемешивании до получения грязновато-белой суспензии. Затем суспензию лиофилизировали. После лиофилизации высушенную HFС просеивали через сито с размером пор 100 меш (150 мкм) с получением HF.

**[00195]** **Получение липофильной фракции (LF)**

**[00196]** Монокаприлат глицерина (GMC) плавил в печи при 55°C. LF получали путем смешивания GMC с полисорбатом 80 и трикаприлатом глицерина (GTC) в стеклянном стакане при комнатной температуре.

**[00197] Получение масляной суспензии (OS)**

**[00198]** HF добавляли к LF при непрерывном перемешивании с последующим перемешиванием с высокой скоростью сдвига.

**[00199] Заполнение OS твердых желатиновых капсул размером 0**

**[00200]** Твердые желатиновые капсулы размером 0 наполняли OS вручную с использованием пипетки Eppendorf при целевом весе наполнения, составляющем 600,0 мг ± 2,5%.

**[00201] Герметизация желатиновых капсул**

**[00202]** Получали раствор для герметизации, содержащий порошок желатина (22%), полисорбат 80 (1,3%) и воду для ирригации (76,7%) при температуре 50—55°C. После получения раствора для связывания его уравнивали при низкой скорости перемешивания, чтобы уменьшить количество пузырьков воздуха в растворе. Затем на капсулы наносили состав для герметизации при температуре 43°C ± 2°C. Все герметизированные капсулы проходили тест на утечку. На стадиях нанесения покрытия допускались только капсулы, которые прошли тест на утечку.

**[00203] Получение прототипов покрытия**

**[00204]** Для каждого прототипа наносили три слоя покрытия. Белую подболочку OPADRY ambII наносили в качестве подболочки (первое покрытие), затем Eudragit L 30 D-55 в качестве верхней оболочке (второе покрытие) и тальк в качестве третьей оболочке (третье покрытие). Сухие составы для нанесения покрытий для этих трех партий представлены в таблице 9. Покрытие в таблице 9 представляет собой покрытие NC04.

**[00205]** Следует отметить, что в качестве альтернативы капсулы с терлипрессином могут быть получены, как описано выше, но с покрытием, содержащим только Eudragit (NC02). Капсулы изготавливают, как описано выше, и

покрытие наносят, как описано выше, но без покрытия, представляющего собой белую подболочку OPADRY amb II (первого покрытия).

**Таблица 9. Сухой состав прототипа покрытия для нанесения покрытия**

Номер партии	Название материала	Концентрация твердой пленки	Теоретическое количество сухих веществ (мг/см <sup>2</sup> )	Площадь поверхности капсулы (см <sup>2</sup> /капсула)	Фактическое количество	Фактическое увеличение веса (мг/капсула)
<b>Подболочка</b>						
ТР-ССР-001	Белая подболочка <b>OPADRY amb II</b>	100,00	5,00	5,00	5,82	29,10
ТР-ССР-002				5,00	5,76	28,80
ТР-ССР-003				5,00	5,48	27,40
<b>Кишечнорастворимая оболочка</b>						
ТР-ССР-001	<b>Eudragit L 30 D-55</b>	83,13	7,84	5,00	7,96	39,82
	<b>ТЕС</b>	16,87	1,59	5,00	1,62	8,08
	<b>Всего</b>	<b>100,00</b>	<b>9,43</b>	<b>5,00</b>	<b>9,58</b>	<b>47,90</b>
ТР-ССР-002	<b>Eudragit L 30 D-55</b>	83,13	7,84	5,00	7,53	37,66
	<b>ТЕС</b>	16,87	1,59	5,00	1,53	7,64
	<b>Всего</b>	<b>100,00</b>	<b>9,43</b>	<b>5,00</b>	<b>9,06</b>	<b>45,30</b>
ТР-ССР-003	<b>Eudragit L 30 D-55</b>	83,13	7,84	5,00	8,65	43,23
	<b>ТЕС</b>	16,87	1,59	5,00	1,75	8,77
	<b>Всего</b>	<b>100,00</b>	<b>9,43</b>	<b>5,00</b>	<b>10,40</b>	<b>52,00</b>
<b>Верхняя оболочка</b>						
ТР-ССР-001	Тальк	100,00	0,20	5,00	0,04	0,20
ТР-ССР-002		100,00	0,20	5,00	0,04	0,20
ТР-ССР-003		100,00	0,20	5,00	-0,16	-0,80

[00206] Результаты тестов прототипов для РК-исследования, представляющих собой конечные продукты, представлены в таблице 10, и ингредиенты полученных капсул представлены в таблице 11.

**Таблица 10. Результаты тестов прототипов лекарственных продуктов, представляющих собой конечные продукты**

Тест	ТР-ССР-001	ТР-ССР-002	ТР-ССР-003
Внешний вид	Белые капсулы с покрытием	Белые капсулы с покрытием	Белые капсулы с покрытием
Анализ терлипрессина (%)	99,0	108,8	99,0
CU	5,0	11,5	3,8
Анализ CU (%) (STDEV)	99,8 (2,1)	109,4 (1,5)	98,8 (1,6)
Родственные вещества:			
Терлипрессин-СООН-	≤0,1%	≤0,1%	≤0,1%
Всего	ND*	≤0,1%	ND*
<b>Тест на растворение</b>			
Кислотная стадия (рН-4,5), 2 ч	0	1 капсула (40%)	0
Буферная стадия (рН-6,8), 45 мин	87	Н. д.	72

\* ND – не выявлено

**Таблица 11. Ингредиенты полученных капсул (мг на капсулу)**

Номер партии	ТР-ССР-001	ТР-ССР-002	ТР-ССР-003
Код продукта	ТР-03	ТР-02	ТР-01
<b>HF</b>			
Терлипрессин	10,0	10,0	2,0



(свободное основание)			
PVP-K12	-	60,0	60,0
PVP-K30	24,0	-	-
MgCl <sub>2</sub>	3,6	3,6	3,6
Каприлат натрия	91,0	91,0	91,0
Всего HFC	<b>128,6</b>	<b>164,6</b>	<b>156,6</b>
<b>OS</b>			
Полисорбат 80	12,0	12,0	12,0
Монокаприлат глицерина (GMC)	24,0	24,0	24,0
Трикаприлат глицерина (GTC)	435,4	399,4	407,4
Всего	<b>600,0</b>	<b>600,0</b>	<b>600,0</b>
<b>Герметизация</b>			
Желатин	9,0	9,0	9,0
Полисорбат 80	0,4	0,4	0,4
Код покрытия	NC04	NC04	NC04

NC04 представляет собой новое покрытие, описанное в таблице 9.

**[00207]** Результаты тестов на растворение

**[00208]** Применяли двухстадийный (последовательный) способ растворения. Критериями приемлемости для кислотной стадии было «отсутствие растворения отдельных капсул выше 10% за 2 часа», а на буферной стадии было установлено Q-значение 75% через 45 минут.

**[00209]** Результаты растворения при pH 6,8 прототипов терлипрессина, используемых в РК-исследовании, представлены на фиг. 7.

**[00210]**

**[00211]** Сосуд 2 в партии TP-ССР-002 демонстрировал результаты с резко отклоняющимися значениями (высвобождение 2440% за 30 мин) и поэтому был исключен из результатов профиля растворения. Капсула, помещенная в сосуд 5, не обладала кислотоустойчивостью (высвобождение 40,8% за 120 мин) и поэтому также была исключена из результатов профиля растворения.

**[00212]** Результаты растворения

[00213] Результаты растворения партии TP-ССР-001 на кислотной стадии (рН 4,5) демонстрировали кислотоустойчивость 6/6 капсул через 120 минут.

[00214] Результаты растворения партии TP-ССР-001 при рН 6,8 демонстрировали высвобождение API на буферной стадии (фосфатный буфер, рН 6,8) в соответствии с критерием ( $\geq 75\%$  за 45 минут). Среднее высвобождение API составляло 87% за 45 минут.

[00215] Результаты растворения партии TP-ССР-002 на кислотной стадии при рН 4,5 демонстрировали кислотоустойчивость 5/6 капсул через 120 минут.

[00216] Результаты растворения партии TP-ССР-002 при рН 6,8 (фосфатный буфер) демонстрировали высвобождение API в соответствии с критерием ( $\geq 75\%$  за 45 минут). Среднее высвобождение API составляло 96% за 45 минут.

[00217] Результаты растворения партии TP-ССР-003 на кислотной стадии при рН 4,5 демонстрировали кислотоустойчивость 6/6 капсул через 120 минут.

[00218] Результаты растворения партии TP-ССР-003 при рН 6,8 (фосфатный буфер) демонстрировали более низкое высвобождение, чем ожидалось для продукта с модифицированным высвобождением в соответствии с руководством ICH ( $\geq 75\%$  за 45 минут). Среднее высвобождение API составляло 72% за 45 минут.

[00219] **РК-исследование у собак с использованием капсул с терлипрессином**

[00220] РК-исследование у собак с применением капсул с терлипрессином проводили по сути так, как описано в примере 2. Ключевые различия являются следующими.

[00221] **Введение тестируемого препарата.** Животные голодали в течение по меньшей мере 12 часов до введения дозы и в течение первых 4 часов после сбора образцов крови (корм возвращали в течение 30 минут после сбора последнего образца крови с 4-часовым интервалом сбора).

[00222] Введение доз животным осуществляли в виде фазы 1 и фазы 2. 2 фазы введения были разделены временным промежутком, составляющим 7 дней.

[00223] Внутривенное введение. Животные в фазе 1 (группы 1 и 2) получали однократную дозу глипрессина, составляющую 0,04 или 0,2 мг, путем iv-введения в виде основания терлипрессина (0,24 или 1,2 мл/животное соответственно). Введение дозы осуществляли путем медленной инъекции в течение 1 минуты через головную вену с использованием катетера.

[00224] Введение капсулы. Для подкисления содержимого желудка за примерно 30 минут до введения дозы ( $\pm 5$  минут) каждое животное получало однократную подкожную инъекцию пентагастрина (0,12 мг/мл) при уровне дозы, составляющем 0,006 мг/кг, и объеме дозы, составляющем 0,05 мл/кг. Предварительно определенные животные получали одну или две капсулы с соответствующим составом на основе тестируемого препарата, как указано выше.

[00225] Сбор крови. Образцы крови (примерно 3 мл/образец) собирали из яремной вены в следующих временных точках:

[00226] IV: до введения дозы, через 0,083, 0,166, 0,33, 0,66, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6 и 9 часов после введения дозы.

[00227] Капсулы для перорального введения: до введения дозы, через 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5,5, 6,5, 7,5, 9 и 12 часов после введения дозы.

[00228] Образцы крови помещали в пробирки, содержащие  $K_2EDTA$ . Образцы центрифугировали в условиях охлаждения (от 2 до 8°C) в течение 30 минут после сбора образцов и полученную плазму крови отделяли и разделяли на две примерно равные аликвоты. Каждый образец плазмы крови помещали в предварительно охлажденные пробирки, которые помещали на сухой лед до замораживания при температуре от -60° до -90°C. Биоанализ осуществляли в отношении концентраций в плазме крови как терлипрессина, так и LVP.

[00229] Биоанализ образцов плазмы крови осуществляли с применением способа LC-MS/MS для количественного определения терлипрессина и [Lys8]-вазопрессина в плазме крови собак.

[00230] Фармакокинетический анализ осуществляли по сути так, как описано в примере 2.

[00231] Результаты.

[00232] Фаза 1.

**Таблица 12. Краткое описание PK-параметров для терлипрессина и лизин-вазопрессина после IV-введения доз терлипрессина, составляющих 0,04 мг и 0,2 мг, самцам собак породы бигль – фаза 1.**

Параметр*	Терлипрессин		Лизин-вазопрессин	
	Группа 1 0,04 мг	Группа 2 0,2 мг	Группа 1 0,04 мг	Группа 2 0,2 мг
C <sub>max</sub> (нг/мл)	12,550 ± 782 (6)	59,130 ± 30,875 (6)	328 ± 37,5 (6)	1,286 ± 599 (6)
T <sub>max</sub> (ч)	0,083 (6) [0,067–0,083]	0,067 (6) [0,067–0,083]	0,67 (6) [0,33–0,67]	0,67 (6) [0,33–1,50]
AUC(0-t) (ч×нг/мл)	1,820 ± 180 (6)	9,133 ± 4,282 (6)	452 ± 62,8 (6)	1,693 ± 579 (6)
AUC(inf) (ч×нг/мл)	1,772 ± 143 (5)	9,138 ± 4,280 (6)	455 ± 61,7 (6)	1,696 ± 579 (6)
λZ (1/ч)	9,38 ± 0,37 (5)	3,01 ± 0,31 (6)	1,06 ± 0,07 (6)	1,04 ± 0,14 (6)
t <sub>1/2</sub> (ч)	0,074 ± 0,003 (5)	0,232 ± 0,022 (6)	0,65 ± 0,04 (6)	0,68 ± 0,11 (6)

\*Среднее арифметическое значение ± стандартное отклонение (N), за исключением T<sub>max</sub>, для которого указана медианное значение (N)

[00233] Как показано в таблице 12, после IV-введения терлипрессина в дозах 0,04 мг и 0,2 мг наблюдалось дозозависимое повышение средних арифметических значений концентрации терлипрессина в плазме крови. Средние арифметические значения C<sub>max</sub>, AUC(0-t) и AUC(inf) повышались в приблизительно 5 раз, что соответствует повышению дозы в 5 раз. Концентрации в плазме крови можно было отслеживать через 0,67 ч при низкой дозе и через 1,5 ч при высокой дозе. Следовательно, данные после введения дозы 0,2 мг следует считать более репрезентативными для PK терлипрессина у собаки породы бигль. Среднее арифметическое значение t<sub>1/2</sub> составляло 0,074 ч в случае когорты, которой вводили 0,04 мг, и 0,232 ч в случае когорты, которой вводили 0,2 мг (таблица 10С). Наиболее вероятно, что различие связано с более длительным периодом времени, когда концентрации составляли ≥ LOQ в случае группы с более высокой дозой.

[00234] Средние арифметические значения концентрации LVP в плазме крови также увеличивались дозозависимым образом, хотя увеличение C<sub>max</sub> (в 3,9

раза) и обоих значений AUC (в 3,7 раза) было меньшим, чем при увеличении дозы в 5 раз. Среднее арифметическое значение  $t_{1/2}$  было по сути одинаковым для обеих доз: 0,65 ч и 0,68 ч, 0,04 и 0,2 мг соответственно.

## Фаза 2

**Таблица 13. Краткое описание РК-параметров для терлипрессина и LVP в плазме крови после перорального введения капсул собакам породы бигль – фаза 2**

Параметр*	Терлипрессин			Лизин-вазопрессин		
	Группа 1 2 мг (TP-01)	Группа 2 20 мг (TP-02)	Группа 3 20 мг (TP-03)	Группа 1 2 мг (TP-01)	Группа 2 20 мг (TP-02)	Группа 3 20 мг (TP-03)
Tlag (ч)	‡	2,00 (4) [1,00–2,00]	1,60 (3) [1,42–2,10]	2,00 (2) [2,00–2,00]	1,50 (6) [1,00–2,45]	1,60 (6) [1,42–2,20]
Cmax (нг/мл)	‡	22,705 ± 22,255 (4)	11,567 ± 6,924 (3)	29,0 ± 13,4 (2)	2,921 ± 2,984 (6)	527 ± 617 (6)
Tmax (ч)	‡	2,25 (4) [1,00–2,52]	2,10 (3) [1,42–2,10]	2,00 (2) [2,00–2,00]	2,23 (6) [2,00–2,52]	2,10 (6) [1,42–2,10]
AUC(0-t) (ч·нг/мл)	‡	13,319 ± 11,282 (4)	6,430 ± 4,269 (3)	28,8 ± 14,2 (2)	3,499 ± 3,757 (6)	652 ± 766 (6)
AUC(inf) (ч·нг/мл)	‡	13,334 ± 11,284 (4)	6,451 ± 4,283 (3)	31,1 ± 14,0 (2)	3,504 ± 3,759 (6)	655 ± 766 (6)
λZ (1/ч)	‡	1,27 ± 0,47 (4)	0,80 ± 0,41 (3)	1,27 ± 0,03 (2)	1,02 ± 0,49 (6)	1,35 ± 0,10 (6)
t1/2 (ч)	‡	0,61 ± 0,24 (4)	1,06 ± 0,62 (3)	0,55 ± 0,012 (2)	0,84 ± 0,41 (6)	0,52 ± 0,04 (6)
F (%)‡	‡	1,46	0,71	0,18	2,07	0,39

[00235] Как показано в таблице 13, после перорального введения капсул с 2 мг (группа 1) терлипрессин в плазме крови не мог быть выявлен у многих собак, а у тех, у которых он выявлялся, количество значений концентрации  $\geq$  LOQ было слишком малым ( $\leq 3$ ), чтобы сделать какой-либо РК-анализ.

[00236] Обе группы 2 и 3 получали две капсулы с 10 мг терлипрессина. Единственным различием между 2 составами капсул было использование PVP-12 в составе TP-02 и PVP-K30 в составе TP-03. Средние арифметические значения концентрации терлипрессина в плазме крови для группы 2 (TP-02) были выше, чем таковые для группы 3 (TP-03). Животные в группе 2 характеризовались в примерно 2 раза более высокими средними арифметическими значениями Cmax, AUC(0-t) и AUC(inf), чем животные в группе 3. Медианное значение и диапазон Tlag и Tmax были сопоставимы при введении дозы 10 мг для обоих из 2 введений. На основании AUC(inf) для этих групп и для группы 2 в фазе 1 (0,2 мг IV), биодоступность была выше для группы 2, чем для группы 3.

[00237] Концентрации LVP в плазме крови поддавались выявлению во всех 3 группах, хотя средние арифметические значения концентрации после

введения дозы 2 мг (группа 1) были значительно ниже, чем для 2 групп, которым вводили 20 мг (группа 2 – TP-02; группа 3 – TP-03). Увеличение средних арифметических значений  $C_{max}$ ,  $AUC(0-t)$  и  $AUC(inf)$  при введении доз, составляющих либо 2 мг, либо 20 мг, было значительно больше значения, пропорционального дозе. Медианное значение и диапазон  $T_{lag}$  и  $T_{max}$  были сопоставимы при введении дозы 20 мг для обоих введений. Хотя доза была такой же, 20 мг, воздействие LVP из состава TP-02 было более чем в 5 раз более высоким, чем LVP из состава TP-03.

**[00238]** Биодоступность была самой высокой в случае TP-02, за ней следовал TP-03, а затем TP-01.

**[00239] Выводы**

**[00240]** Чувствительность биоаналитических способов для терлипрессина и LVP, по-видимому, подходит для определения концентраций в плазме крови после IV и перорального введения таких низких доз, как 0,04 мг и 20 мг соответственно.

**[00241]** PK терлипрессина и LVP кажутся линейными после IV-введения доз, составляющих 0,04 и 0,2 мг.

**[00242]** Концентрации терлипрессина в плазме крови после перорального введения 2 мг были  $< LOQ$  в большинстве образцов, и определить PK было невозможно. Таким образом, было невозможно оценить линейность после перорального введения. Две пероральные дозы 20 мг (2х капсулы по 10 мг) – TP-02 и TP-03 – приводили к различным степеням воздействия, при этом биодоступность в случае терлипрессина из TP-02 была выше, чем таковая в случае TP-03.

**[00243]** PK LVP можно было определить для составов по 2 мг и для обоих составов по 20 мг. Увеличение средних арифметических значений  $C_{max}$ ,  $AUC(0-t)$  и  $AUC(inf)$  в случае составов по 2 мг или 20 мг было значительно больше значения, пропорционального дозе, что указывает на нелинейную абсорбцию. Биодоступность LVP была самой высокой в случае TP-02, за ней следовал TP-03.

**[00244]** Явное преимущество продемонстрировал состав, содержащий PVP-12, по сравнению с составом, содержащим PVP-K30.

[00245] **Пример 5. Описание полученных капсул с октреотидом и терлипрессином**

[00246] Компоненты одной капсулы с октреотидом и одной капсулы с терлипрессином, полученных с улучшенной комбинацией покрытий, представлены в таблице 14.

**Таблица 14**

	<b>Компонент</b>	<b>Ацетат октреотида, количество на капсулу (мг)</b>	<b>Ацетат терлипрессина, количество на капсулу (мг)</b>
<b>API в суспензии</b>	API (свободное основание) в массе содержимого капсулы, как описано выше	30,0 <sup>b</sup>	20,0 <sup>b</sup>
	Поливинилпирролидон 12 (PVP-12)	60,0	60,0
	Каприлат натрия (NaC <sub>8</sub> )	91,0	91,0
	Гексагидрат MgCl <sub>2</sub> (безводный)	3,6	3,6
	Полисорбат 80 (Tween 80)	12,0	12,0
	Глицерилмонокаприлат (GMC)	24,0	24,0
	Глицерилтрикаприлат (GTC) – Captex 8000	379,4	389,4
<b>Желатиновая капсула</b>	Твердые желатиновые капсулы Coni-Snap (CS), белые, размер 0	1 единица = 96 мг,	1 единица = 96 мг,
	Порошок желатина 220 Bloom для герметизации	9 мг	9 мг
<b>Первое покрытие:</b> Прозрачная подболочка <b>OPADRY amb II = 5,1 мг</b>	57,0% частично гидролизованного поливинилового спирта (USP, FCC, Европ. фарм., JPE)	2,9	2,9
	34,0% талька (USP, FCC, Европ. фарм., JP)	1,7	1,7
	6,0% монокаприлата глицерина типа 1 (Европ. фарм.)	0,3	0,3
	3,0% лаурилсульфата натрия (NF, Европ. фарм., JP, ChP)	0,2	0,2
<b>Второе покрытие:</b> <b>Eudragit L 30 D-55 = 39,2 мг</b>	97,0% дисперсии сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата в соотношении 1:1 (USP); ранее называемого в USP сополимером метакриловой кислоты типа С.	38,0	38,0

	0,7% лаурилсульфата натрия	0,3	0,3
	2,3% полисорбата 80, Европ. фарм. /NF	0,9	0,9
Добавляли в Eudragit L30 D55	Триэтилцитрат (ТЕС)	8,0	8,0
<b>3-е покрытие</b>	Тальк	1	1

<sup>b</sup> Для изготовления лекарственного продукта используют ацетат октреотида или ацетат терлипессина. Количество на капсулу соответствует 30 мг пептида без октреотида или 20 мг пептида без терлипессина.

[00247] Примечание: в качестве альтернативы капсулы могут быть получены, как описано выше, но без первого покрытия (т. е. без OPADRY amb II). Это приводит к получению капсул, покрытых только Eudragit 30 D-55 (плюс ТЕС), а затем поверх этого покрытия наносится тальк.

### ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Лекарственная форма для перорального введения, предусматривающая капсулу, содержащую терапевтическое средство, где капсула содержит первое покрытие, содержащее поливиниловый спирт, и дополнительно содержит второе покрытие поверх первого покрытия, содержащее дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата (*обычно называемого Eudragit L100*).

2. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 1, где соотношение сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата в дисперсии находится в диапазоне от 1,4:1 до 1:1,4.

3. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 2, где дисперсия представляет собой сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата в соотношении, находящемся в диапазоне от 1,2:1 до 1:1,2.

4. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 1, где дисперсия представляет собой сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата в соотношении 1:1.

5. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 1, где поливиниловый спирт является частично гидролизованным.

6. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 1, где поливиниловый спирт характеризуется молекулярной массой от 20000 до 35000 и предпочтительно от 26300 до 30000.



7. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 1, где сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата характеризуется молекулярной массой от 30000 до 40000 и предпочтительно приблизительно 34000.

8. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 1, которая дополнительно содержит третье покрытие поверх второго покрытия, содержащее тальк.

9. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 1, где капсула состоит из желатина, например, твердая желатиновая капсула или НРМС.

10. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 1, где второе покрытие дополнительно содержит лаурилсульфат натрия и полисорбат 80.

11. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 1, где второе покрытие не содержит бикарбонат натрия.

12. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 1, где второе покрытие не содержит диоксид титана.

13. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 1, где первое покрытие дополнительно содержит тальк, монокаприлокапрат глицерина типа 1 и лаурилсульфат натрия.

14. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 13, где второе покрытие содержит лаурилсульфат натрия и полисорбат 80.

15. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 1, где терапевтическое средство представляет собой полипептид.

16. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 14, где терапевтическое средство представляет собой полипептид.

17. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 15, где полипептид представляет собой терлипрессин или его аналог или октреотид или его аналог.

18. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 16, где полипептид представляет собой терлипессин или его аналог или октреотид или его аналог.

19. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 15, где полипептид представляет собой терлипессин или его соль.

20. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 15, где полипептид представляет собой октреотид или его соль.

21. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 15, где лекарственная форма для перорального введения представляет собой желатиновую капсулу.

22. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 21, где лекарственная форма для перорального введения представляет собой твердую желатиновую капсулу.

23. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 19, где терлипессин присутствует в количестве 5—50 мг на капсулу, предпочтительно 10, или 20, или 30 мг.

24. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 20, где октреотид присутствует в количестве 5—50 мг на капсулу, предпочтительно 10, или 20, или 30 мг.

25. Способ лечения субъекта, страдающего гипотензией, или портальной гипертензией, или варикозным кровотечением, или гепаторенальным синдромом, или асцитом (в частности тяжелым цирротическим асцитом) или их комбинацией, который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества лекарственной формы для перорального введения согласно варианту осуществления 19.

26. Способ лечения субъекта, страдающего акромегалией или нейроэндокринной опухолью, который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества лекарственной формы для перорального введения согласно варианту осуществления 20.

27. Способ лечения субъекта, страдающего от симптомов нейроэндокринной опухоли, таких как диарея и/или гиперемия, который включает введение субъекту

терапевтически эффективного количества лекарственной формы для перорального введения согласно варианту осуществления 20.

28. Лекарственная форма для перорального введения согласно вариантам осуществления 1—5, где первое покрытие содержит 40—80% поливинилового спирта, 20—55% талька, 1—20% монокаприлата глицерина и 1—5% лаурилсульфата натрия, и где второе покрытие содержит 80—99,0% сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 0,1—2% лаурилсульфата натрия и 0,5—4% полисорбата, а также дополнительно триэтилцитрат.

29. Лекарственная форма для перорального введения согласно вариантам осуществления 1—5, где первое покрытие содержит 50—60% поливинилового спирта, 30—40% талька, 4—10% монокаприлата глицерина и 2—4% лаурилсульфата натрия, и где второе покрытие содержит 90—99,0% сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 0,3—1% лаурилсульфата натрия и 1—3% полисорбата, а также дополнительно триэтилцитрат.

30. Лекарственная форма для перорального введения согласно вариантам осуществления 1—5, где покрытие капсулы содержит в качестве первого покрытия 57,0% поливинилового спирта, 34,0% талька, 6% монокаприлата глицерина и 3% лаурилсульфата натрия, и где второе покрытие содержит 97,0% сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 0,7% лаурилсульфата натрия и 2,3% полисорбата, а также дополнительно триэтилцитрат.

31. Лекарственная форма для перорального введения согласно вариантам осуществления 28—30, где триэтилцитрат присутствует в количестве 5—30% второго покрытия.

32. Лекарственная форма для перорального введения согласно вариантам осуществления 28—30, где триэтилцитрат присутствует в количестве 10—20% второго покрытия, предпочтительно приблизительно 17%, наиболее предпочтительно 16,9% второго покрытия (8 мг на капсулу).

33. Лекарственная форма для перорального введения согласно вариантам осуществления 28—32, которая дополнительно содержит третье покрытие.

34. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 33, где третье покрытие представляет собой тальк.

35. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 34, где тальк присутствует в количестве 0,1—3 мг на капсулу, предпочтительно 0,5—2 мг на капсулу, наиболее предпочтительно 1 мг на капсулу.

36. Способ получения капсулы с кишечнорастворимым покрытием, содержащей терапевтическое средство, который включает нанесение на капсулу первого покрытия, которое содержит поливиниловый спирт, тальк, монокаприлат глицерина и лаурилсульфат натрия, и дополнительное нанесение второго покрытия поверх первого покрытия, где второе покрытие содержит дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, лаурилсульфат натрия, полисорбат и триэтилцитрат.

37. Способ согласно варианту осуществления 36, который дополнительно включает нанесение третьего покрытия поверх второго покрытия, где третье покрытие представляет собой тальк.

38. Способ согласно варианту осуществления 36, где терапевтическое средство представляет собой полипептид.

39. Способ согласно варианту осуществления 38, где полипептид представляет собой терлипессин или октреотид.

40. Лекарственная форма для перорального введения, предусматривающая капсулу, или таблетку, или саше, содержащие пеллеты, которые содержат терапевтическое средство, где пеллеты содержат первое покрытие, содержащее поливиниловый спирт, и дополнительно содержат второе покрытие поверх первого покрытия, содержащее дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата (обычно называемого Eudragit L100).

41. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 40, где терапевтическое средство представляет собой полипептид.

42. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 41, где полипептид представляет собой октреотид или терлипессин.

43. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 40, где пеллеты содержат соль среднецепочечной жирной кислоты и поливинилпирролидон (PVP).

44. Лекарственная форма для перорального введения, предусматривающая капсулу, содержащую состав, содержащий терапевтическое средство, где капсула содержит первое покрытие, содержащее гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), или гидроксипропилцеллюлозу (HPC), или шеллак, и дополнительно содержит второе покрытие поверх первого покрытия, содержащее дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата.

45. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 44, где терапевтическое средство представляет собой полипептид.

46. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 45, где полипептид представляет собой октреотид или терлипрессин.

47. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 44, где состав содержит соль среднецепочечной жирной кислоты и поливинилпирролидон (PVP).

48. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 44, которая дополнительно содержит третье покрытие.

49. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 48, где третье покрытие представляет собой тальк.

50. Способ лечения субъекта, который включает введение субъекту любой из лекарственных форм для перорального введения согласно вариантам осуществления 1—26, 28—35 или 40—49, где дозировку вводят один, два или три раза в сутки.

51. Способ лечения согласно варианту осуществления 50, где введение осуществляют в течение по меньшей мере 1 часа до приема пищи или через по меньшей мере 2 часа после приема пищи.

52. Способ лечения согласно варианту осуществления 50, где введение осуществляют натощак.

53. Лекарственная форма для перорального введения, предусматривающая капсулу, содержащую суспензию, которая содержит смесь гидрофобной масляной среды и твердой формы, где твердая форма содержит терапевтически эффективное количество полипептида, и по меньшей мере одну соль среднепочечной жирной кислоты в количестве по меньшей мере 10% по весу, и поливинилпирролидон (PVP) в количестве по меньшей мере 3% или больше по весу, где капсула содержит покрытие, содержащее дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата (*обычно называемого Eudragit L100*).

54. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 53, где соотношение сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата в дисперсии находится в диапазоне от 1,4:1 до 1:1,4.

55. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 53, где дисперсия представляет собой сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата в соотношении, находящемся в диапазоне от 1,2:1 до 1:1,2.

56. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 53, где дисперсия представляет собой сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата в соотношении 1:1.

57. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 53, где сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата характеризуется молекулярной массой от 30000 до 40000 и предпочтительно приблизительно 34000.

58. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 53, которая дополнительно содержит еще одно покрытие поверх покрытия, которое содержит тальк.

59. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 53, где капсула состоит из желатина, например, твердая желатиновая капсула или НРМС.

60. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 53, где покрытие дополнительно содержит лаурилсульфат натрия и полисорбат 80.

61. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 1, где покрытие не содержит бикарбонат натрия.

62. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 53, где покрытие не содержит диоксид титана.

63. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 53, где терапевтическое средство представляет собой полипептид.

64. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 60, где терапевтическое средство представляет собой полипептид.

65. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 63, где полипептид представляет собой терлипрессин или его аналог или октреотид или его аналог.

66. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 64, где полипептид представляет собой терлипрессин или его аналог или октреотид или его аналог.

67. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 66, где полипептид представляет собой терлипрессин или его соль.

68. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 66, где полипептид представляет собой октреотид или его соль.

69. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 60, где лекарственная форма для перорального введения представляет собой желатиновую капсулу.

70. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 69, где лекарственная форма для перорального введения представляет собой твердую желатиновую капсулу.

71. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 66, где терлипрессин присутствует в количестве 5—50 мг на капсулу, предпочтительно 10, или 20, или 30 мг на капсулу.

72. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 68, где октреотид присутствует в количестве 5—50 мг на капсулу, предпочтительно 10, или 20, или 30 мг на капсулу.

73. Способ лечения субъекта, страдающего гипотензией, или портальной гипертензией, или варикозным кровотечением, или гепаторенальным синдромом, или асцитом (в частности тяжелым цирротическим асцитом) или их комбинацией, который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества

лекарственной формы для перорального введения согласно варианту осуществления 67.

74. Способ лечения субъекта, страдающего акромегалией или нейроэндокринной опухолью, который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества лекарственной формы для перорального введения согласно варианту осуществления 68.

75. Способ лечения субъекта, страдающего от симптомов нейроэндокринной опухоли, таких как диарея и/или гиперемия, который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества лекарственной формы для перорального введения согласно варианту осуществления 68.

76. Лекарственная форма для перорального введения согласно вариантам осуществления 53—72, где покрытие содержит 80—99,0% сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 0,1—2% лаурилсульфата натрия и 0,5—4% полисорбата, а также дополнительно триэтилцитрат.

77. Лекарственная форма для перорального введения согласно вариантам осуществления 1—5, где покрытие содержит 90—99,0% сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 0,3—1% лаурилсульфата натрия и 1—3% полисорбата, а также дополнительно триэтилцитрат.

78. Лекарственная форма для перорального введения согласно вариантам осуществления 1—5, где покрытие капсулы содержит 97,0% сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 0,7% лаурилсульфата натрия и 2,3% полисорбата, а также дополнительно триэтилцитрат.

79. Лекарственная форма для перорального введения согласно вариантам осуществления 28—30, где триэтилцитрат присутствует в количестве 5—30% покрытия.

80. Лекарственная форма для перорального введения согласно вариантам осуществления 28—30, где триэтилцитрат присутствует в количестве 10—20% покрытия, предпочтительно приблизительно 17%, наиболее предпочтительно 16,9% второго покрытия (8 мг на капсулу).



81. Лекарственная форма для перорального введения согласно вариантам осуществления 28—32, которая содержит дополнительное покрытие.

82. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 33, где дополнительное покрытие представляет собой тальк.

83. Лекарственная форма для перорального введения согласно варианту осуществления 34, где тальк присутствует в количестве 0,1—3 мг на капсулу, предпочтительно 0,5—2 мг на капсулу, наиболее предпочтительно 1 мг на капсулу.

84. Способ получения капсулы с кишечнорастворимым покрытием, содержащей терапевтическое средство, который включает нанесение на капсулу первого покрытия, которое содержит поливиниловый спирт, тальк, монокаприлат глицерина и лаурилсульфат натрия, и дополнительное нанесение второго покрытия поверх первого покрытия, где второе покрытие содержит дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, лаурилсульфат натрия, полисорбат и триэтилцитрат.

85. Способ согласно варианту осуществления 36, который дополнительно включает нанесение дополнительного покрытия поверх покрытия, при этом дополнительное покрытие представляет собой тальк.

86. Способ согласно варианту осуществления 36, где терапевтическое средство представляет собой полипептид.

87. Способ согласно варианту осуществления 86, где полипептид представляет собой октреотид или терлипессин.

88. Способ лечения пациента, страдающего тяжелой диареей и/или эпизодами гиперемии, ассоциированными с метастатическими карциноидными опухолями, путем введения пациенту любой из вышеуказанных лекарственных форм для перорального введения, где лекарственная форма для перорального введения содержит терапевтически эффективное количество октреотида.

89. Способ лечения согласно варианту осуществления 88, где введение осуществляют в течение по меньшей мере 1 часа до приема пищи или через по меньшей мере 2 часа после приема пищи.

90. Способ лечения согласно варианту осуществления 88, где введение осуществляют натошак.

91. Способ лечения согласно варианту осуществления 88, где вводят 10—80 мг в сутки.

92. Способ лечения согласно варианту осуществления 88, где вводят 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 или 80 мг в сутки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственная форма для перорального введения, предусматривающая капсулу, содержащую терапевтическое средство, где капсула покрыта первым покрытием, содержащим поливиниловый спирт, и вторым покрытием поверх первого покрытия, содержащим дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата (*обычно называемого Eudragit L100*).

2. Лекарственная форма для перорального введения по п. 1, где соотношение метакриловой кислоты и этилакрилата в дисперсии составляет от 1,4:1 до 1:1,4.

3. Лекарственная форма для перорального введения по п. 2, где соотношение метакриловой кислоты и этилакрилата в дисперсии составляет от 1,2:1 до 1:1,2.

4. Лекарственная форма для перорального введения по п. 1, где соотношение метакриловой кислоты и этилакрилата в дисперсии составляет 1:1.

5. Лекарственная форма для перорального введения по п. 1, где поливиниловый спирт является частично гидролизованным.

6. Лекарственная форма для перорального введения по п. 1, где поливиниловый спирт характеризуется средней молекулярной массой от 20000 до 35000 Да.

7. Лекарственная форма для перорального введения по п. 6, где поливиниловый спирт характеризуется средней молекулярной массой от 26300 до 30000 Да.

8. Лекарственная форма для перорального введения по п. 1, где сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата характеризуется средней молекулярной массой от 30000 до 40000 Да.

9. Лекарственная форма для перорального введения по п. 8, где сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата характеризуется средней молекулярной массой приблизительно 34000 Да.

10. Лекарственная форма для перорального введения по п. 1, дополнительно содержащая третье покрытие поверх второго покрытия, где третье покрытие содержит тальк.

11. Лекарственная форма для перорального введения по п. 1, где капсула состоит из i) желатина или ii) НРМС.

12. Лекарственная форма для перорального введения по п. 11, где капсула состоит из твердой желатиновой капсулы.

13. Лекарственная форма для перорального введения по п. 1, где второе покрытие дополнительно содержит лаурилсульфат натрия и полисорбат 80.

14. Лекарственная форма для перорального введения по п. 1, где второе покрытие не содержит бикарбонат натрия.

15. Лекарственная форма для перорального введения по п. 1, где второе покрытие не содержит диоксид титана.

16. Лекарственная форма для перорального введения по п. 1, где первое покрытие дополнительно содержит тальк, монокаприлокапрат глицерина типа 1 и лаурилсульфат натрия.

17. Лекарственная форма для перорального введения по п. 16, где второе покрытие содержит лаурилсульфат натрия и полисорбат 80.

18. Лекарственная форма для перорального введения по п. 1, где терапевтическое средство представляет собой полипептид.

19. Лекарственная форма для перорального введения по п. 17, где терапевтическое средство представляет собой полипептид.

20. Лекарственная форма для перорального введения по п. 18, где полипептид представляет собой терлипрессин или его аналог или октреотид или его аналог.

21. Лекарственная форма для перорального введения по п. 19, где полипептид представляет собой терлипрессин или его аналог или октреотид или его аналог.

22. Лекарственная форма для перорального введения по п. 18, где полипептид представляет собой терлипрессин или его соль.

23. Лекарственная форма для перорального введения по п. 18, где полипептид представляет собой октреотид или его соль.

24. Лекарственная форма для перорального введения по п. 18, где лекарственная форма для перорального введения предусматривает желатиновую капсулу.

25. Лекарственная форма для перорального введения по п. 24, где лекарственная форма для перорального введения предусматривает твердую желатиновую капсулу.

26. Лекарственная форма для перорального введения по п. 22, где лекарственная форма для перорального введения содержит 5—50 мг терлипессина.

27. Лекарственная форма для перорального введения по п. 23, где лекарственная форма для перорального введения содержит 5—50 мг октреотида.

28. Способ лечения субъекта, страдающего гипотензией, портальной гипертензией, варикозным кровотечением, гепаторенальным синдромом или асцитом или их комбинацией, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества лекарственной формы для перорального введения по п. 22.

29. Способ лечения субъекта, страдающего акромегалией или нейроэндокринной опухолью, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества лекарственной формы для перорального введения по п. 23.

30. Способ лечения субъекта, страдающего от симптомов нейроэндокринной опухоли, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества лекарственной формы для перорального введения по п. 23.

31. Способ по п. 30, где симптомами нейроэндокринной опухоли являются диарея и/или эпизоды гиперемии.

32. Лекарственная форма для перорального введения по любому из пп. 1—5, где первое покрытие содержит 40—80% (вес. %) поливинилового спирта, 20—55% (вес. %) талька, 1—20% (вес. %) монокаприлата глицерина и 1—5% (вес. %) лаурилсульфата натрия, и где второе покрытие содержит 80—99,0% (вес. %) сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 0,1—2% (вес. %)

лаурилсульфата натрия и 0,5—4% (вес. %) полисорбата, а также дополнительно содержит триэтилцитрат.

33. Лекарственная форма для перорального введения по любому из пп. 1—5, где первое покрытие содержит 50—60% (вес. %) поливинилового спирта, 30—40% (вес. %) талька, 4—10% (вес. %) монокаприлата глицерина и 2—4% (вес. %) лаурилсульфата натрия, и где второе покрытие содержит 90—99,0% (вес. %) сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 0,3—1% (вес. %) лаурилсульфата натрия и 1—3% полисорбата (вес. %), и где второе покрытие дополнительно содержит триэтилцитрат.

34. Лекарственная форма для перорального введения по любому из пп. 1—5, где первое покрытие содержит 57,0% (вес. %) поливинилового спирта, 34,0% (вес. %) талька, 6% (вес. %) монокаприлата глицерина и 3% (вес. %) лаурилсульфата натрия, и где второе покрытие содержит 97,0% (вес. %) сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 0,7% (вес. %) лаурилсульфата натрия и 2,3% (вес. %) полисорбата, и где второе покрытие дополнительно содержит триэтилцитрат.

35. Лекарственная форма для перорального введения по любому из пп. 32—34, где второе покрытие содержит 5—30% (вес. %) триэтилцитрата.

36. Лекарственная форма для перорального введения по любому из пп. 32—34, где второе покрытие содержит 10—20% (вес. %) триэтилцитрата.

37. Лекарственная форма для перорального введения по любому из пп. 32—34, дополнительно содержащая третье покрытие.

38. Лекарственная форма для перорального введения по п. 37, где третье покрытие содержит тальк.

39. Лекарственная форма для перорального введения по п. 38, где тальк присутствует в количестве 0,1—3 мг на капсулу.

40. Способ получения капсулы, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, содержащей терапевтическое средство, при этом способ включает нанесение на капсулу первого покрытия, которое содержит поливиниловый спирт, тальк, монокаприлат глицерина и лаурилсульфат натрия, и нанесение второго покрытия поверх первого покрытия, где второе покрытие содержит дисперсию сополимера

метакриловой кислоты и этилакрилата, лаурилсульфат натрия, полисорбат и триэтилцитрат.

41. Способ по п. 40, дополнительно включающий нанесение третьего покрытия поверх второго покрытия, где третье покрытие содержит тальк.

42. Способ по п. 40, где терапевтическое средство представляет собой полипептид.

43. Способ по п. 42, где полипептид представляет собой терлипрессин или октреотид.

44. Лекарственная форма для перорального введения, предусматривающая капсулу, таблетку или саше, содержащие пеллеты, которые содержат терапевтическое средство, где пеллеты покрыты первым покрытием, содержащим поливиниловый спирт, и вторым покрытием поверх первого покрытия, содержащим дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата (обычно называемого Eudragit L100).

45. Лекарственная форма для перорального введения по п. 44, где терапевтическое средство представляет собой полипептид.

46. Лекарственная форма для перорального введения по п. 45, где полипептид представляет собой октреотид или терлипрессин.

47. Лекарственная форма для перорального введения по п. 44, где пеллеты содержат соль среднецепочечной жирной кислоты и поливинилпирролидон (PVP).

48. Лекарственная форма для перорального введения, предусматривающая капсулу, где капсула содержит состав, содержащий терапевтическое средство, при этом капсула покрыта первым покрытием, содержащим гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), гидроксипропилцеллюлозу (HPC) или шеллак, и вторым покрытием поверх первого покрытия, содержащим дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата.

49. Лекарственная форма для перорального введения по п. 48, где терапевтическое средство представляет собой полипептид.

50. Лекарственная форма для перорального введения по п. 49, где полипептид представляет собой октреотид или терлипессин.

51. Лекарственная форма для перорального введения по п. 48, где состав содержит соль среднецепочечной жирной кислоты и поливинилпирролидон (PVP).

52. Лекарственная форма для перорального введения по п. 48, дополнительно содержащая третье покрытие.

53. Лекарственная форма для перорального введения по п. 52, где третье покрытие содержит тальк.

54. Способ по любому из пп. 28—31, включающий введение субъекту любой из лекарственных форм для перорального введения по пп. 1—27, 32—39 или пп. 44—53, где дозировку вводят один, два или три раза в сутки.

55. Способ по п. 54, где введение осуществляют в течение по меньшей мере 1 часа до приема пищи или через по меньшей мере 2 часа после приема пищи.

56. Способ по п. 54, где введение осуществляют натощак.

57. Лекарственная форма для перорального введения, предусматривающая капсулу, содержащую суспензию, которая содержит смесь гидрофобной масляной среды и твердой формы, где твердая форма содержит терапевтически эффективное количество полипептида и по меньшей мере одну соль среднецепочечной жирной кислоты в количестве по меньшей мере 10% по весу и поливинилпирролидон (PVP) в количестве по меньшей мере 3% по весу, где капсула покрыта покрытием, содержащим дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата (*обычно называемого Eudragit L100*).

58. Лекарственная форма для перорального введения по п. 57, где соотношение метакриловой кислоты и этилакрилата в дисперсии составляет от 1,4:1 до 1:1,4.

59. Лекарственная форма для перорального введения по п. 57, где соотношение метакриловой кислоты и этилакрилата в дисперсии составляет от 1,2:1 до 1:1,2.



60. Лекарственная форма для перорального введения по п. 57, где соотношение метакриловой кислоты и этилакрилата в дисперсии составляет 1:1.

61. Лекарственная форма для перорального введения по п. 57, где сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата характеризуется средней молекулярной массой от 30000 до 40000 Да.

62. Лекарственная форма для перорального введения по п. 57, где сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата характеризуется средней молекулярной массой приблизительно 34000 Да.

63. Лекарственная форма для перорального введения по п. 57, которая дополнительно содержит еще одно покрытие поверх покрытия, которое содержит тальк.

64. Лекарственная форма для перорального введения по п. 57, где капсула состоит из i) желатина или ii) НРМС.

65. Лекарственная форма для перорального введения по п. 64, где капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу.

66. Лекарственная форма для перорального введения по п. 57, где покрытие дополнительно содержит лаурилсульфат натрия и полисорбат 80.

67. Лекарственная форма для перорального введения по п. 57, где покрытие не содержит бикарбонат натрия.

68. Лекарственная форма для перорального введения по п. 57, где покрытие не содержит диоксид титана.

69. Лекарственная форма для перорального введения по п. 57, где терапевтическое средство представляет собой полипептид.

70. Лекарственная форма для перорального введения по п. 66, где терапевтическое средство представляет собой полипептид.

71. Лекарственная форма для перорального введения по п. 69, где полипептид представляет собой терлипрессин или его аналог или октреотид или его аналог.

72. Лекарственная форма для перорального введения по п. 70, где полипептид представляет собой терлипрессин или его аналог или октреотид или его аналог.

73. Лекарственная форма для перорального введения по п. 72, где полипептид представляет собой терлипессин или его соль.

74. Лекарственная форма для перорального введения по п. 72, где полипептид представляет собой октреотид или его соль.

75. Лекарственная форма для перорального введения по п. 66, где лекарственная форма для перорального введения предусматривает желатиновую капсулу.

76. Лекарственная форма для перорального введения по п. 75, где лекарственная форма для перорального введения предусматривает твердую желатиновую капсулу.

77. Лекарственная форма для перорального введения по п. 72, где лекарственная форма для перорального введения содержит 5—50 мг терлипессина.

78. Лекарственная форма для перорального введения по п. 74, где лекарственная форма для перорального введения содержит 5—50 мг октреотида.

79. Способ лечения субъекта, страдающего гипотензией, портальной гипертензией, варикозным кровотечением, гепаторенальным синдромом или асцитом или их комбинацией, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества лекарственной формы для перорального введения по п. 73.

80. Способ лечения субъекта, страдающего акромегалией или нейроэндокринной опухолью, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества лекарственной формы для перорального введения по п. 74.

81. Способ лечения субъекта, страдающего от симптомов нейроэндокринной опухоли, таких как диарея и/или гиперемия, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества лекарственной формы для перорального введения по п. 74.

82. Лекарственная форма для перорального введения по любому из пп. 57—78, где покрытие содержит 80—99,0% (вес. %) сополимера метакриловой кислоты и

этилакрилата, 0,1—2% (вес. %) лаурилсульфата натрия и 0,5—4% (вес. %) полисорбата, а также дополнительно содержит триэтилцитрат.

83. Лекарственная форма для перорального введения по любому из пп. 57—78, где покрытие содержит дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, содержащую 90—99,0% (вес. %) сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 0,3—1% (вес. %) лаурилсульфата натрия и 1—3% (вес. %) полисорбата, а также дополнительно содержит триэтилцитрат.

84. Лекарственная форма для перорального введения по любому из пп. 57—78, где покрытие капсулы содержит дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, содержащую 97,0% (вес. %) сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 0,7% (вес. %) лаурилсульфата натрия, 2,3% (вес. %) полисорбата и триэтилцитрат.

85. Лекарственная форма для перорального введения по любому из пп. 82—84, где покрытие содержит 5—30% (вес. %) триэтилцитрата.

86. Лекарственная форма для перорального введения по любому из пп. 82—84, где покрытие содержит 10—20% (вес. %) триэтилцитрата.

87. Лекарственная форма для перорального введения по любому из пп. 82—84, где триэтилцитрат присутствует в количестве приблизительно 17% (вес. %) покрытия.

88. Лекарственная форма для перорального введения по любому из пп. 82—84, где покрытие содержит 16,9% (вес. %) триэтилцитрата.

89. Лекарственная форма для перорального введения по любому из пп. 82—84, дополнительно содержащая дополнительное покрытие.

90. Лекарственная форма для перорального введения по п. 89, где дополнительное покрытие содержит тальк.

91. Лекарственная форма для перорального введения по п. 90, где лекарственная форма для перорального введения содержит 0,1—3 мг талька.

92. Способ получения капсулы, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, содержащей терапевтическое средство, при этом способ включает нанесение на

капсулу первого покрытия, которое содержит поливиниловый спирт, тальк, монокаприлат глицерина и лаурилсульфат натрия, и нанесение второго покрытия поверх первого покрытия, где второе покрытие содержит дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, лаурилсульфат натрия, полисорбат и триэтилцитрат.

93. Способ по п. 92, дополнительно включающий нанесение дополнительного покрытия поверх второго покрытия, где дополнительное покрытие представляет собой тальк.

94. Способ по п. 92, где терапевтическое средство представляет собой полипептид.

95. Способ по п. 94, где полипептид представляет собой октреотид или терлипрессин.

96. Способ лечения пациента, страдающего тяжелой диареей и/или эпизодами гиперемии, ассоциированными с метастатическими карциноидными опухолями, включающий введение пациенту лекарственной формы для перорального введения по любому из пп. 1—19, 23—25, 27, 32—39, 44—53, 57—70, 74—76, 78 или пп. 82—91, где лекарственная форма для перорального введения содержит терапевтически эффективное количество октреотида.

97. Способ по п. 96, где введение осуществляют в течение по меньшей мере 1 часа до приема пищи или через по меньшей мере 2 часа после приема пищи.

98. Способ по п. 96, где введение осуществляют натощак.

99. Способ по п. 96, где вводят 10—80 мг октреотида в сутки.

100. Способ по п. 96, где вводят 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 или 80 мг октреотида в сутки.

101. Лекарственная форма для перорального введения, полученная посредством способа по п. 40.

102. Лекарственная форма для перорального введения, полученная посредством способа по п. 92.

Фиг. 1



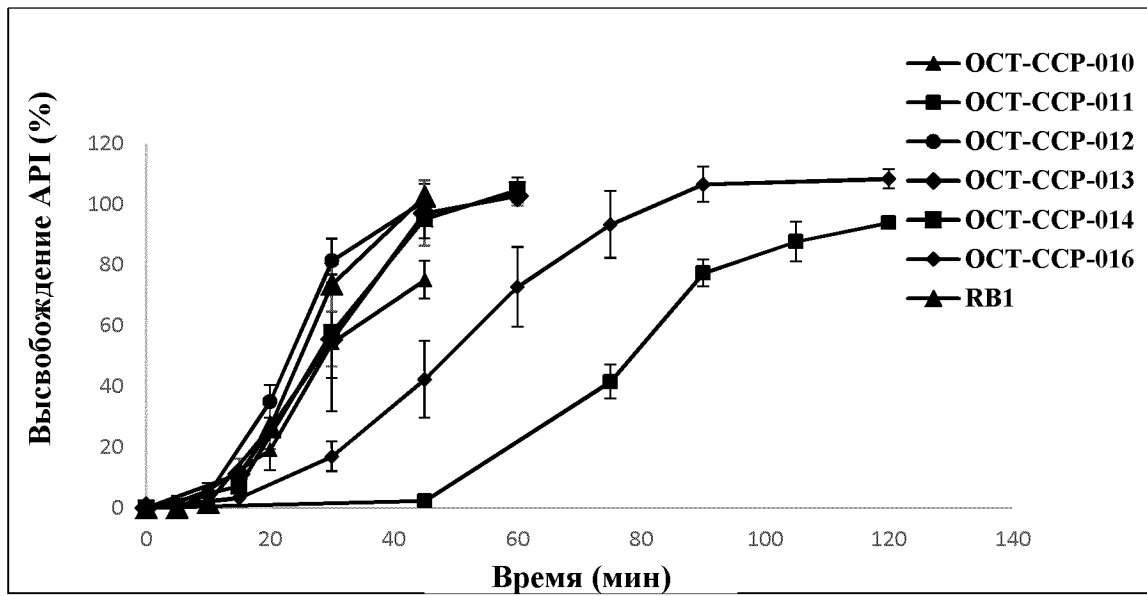
<sup>1</sup>HFC: неочищенная гидрофильная фракция

<sup>2</sup>LF: липофильная фракция (гидрофобная среда)

<sup>3</sup>OS: масляная суспензия

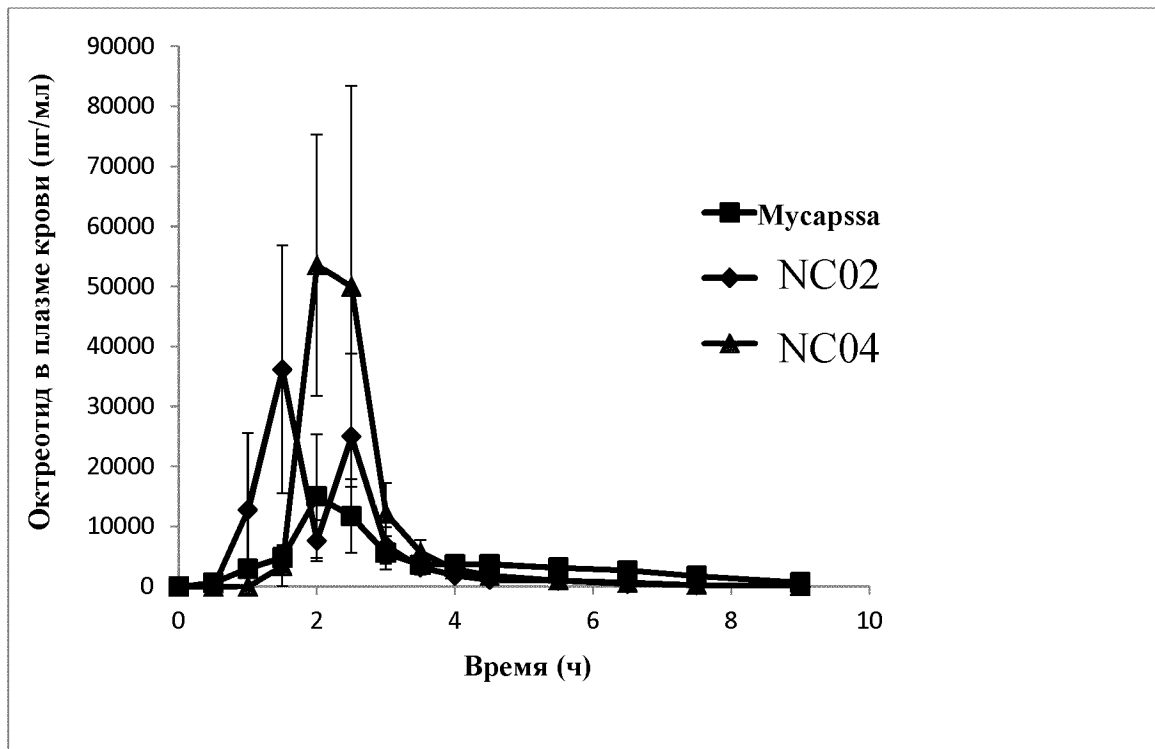
Капсулы покрывают кишечнорастворимым покрытием Acryl EZE

2/7  
Фиг. 2

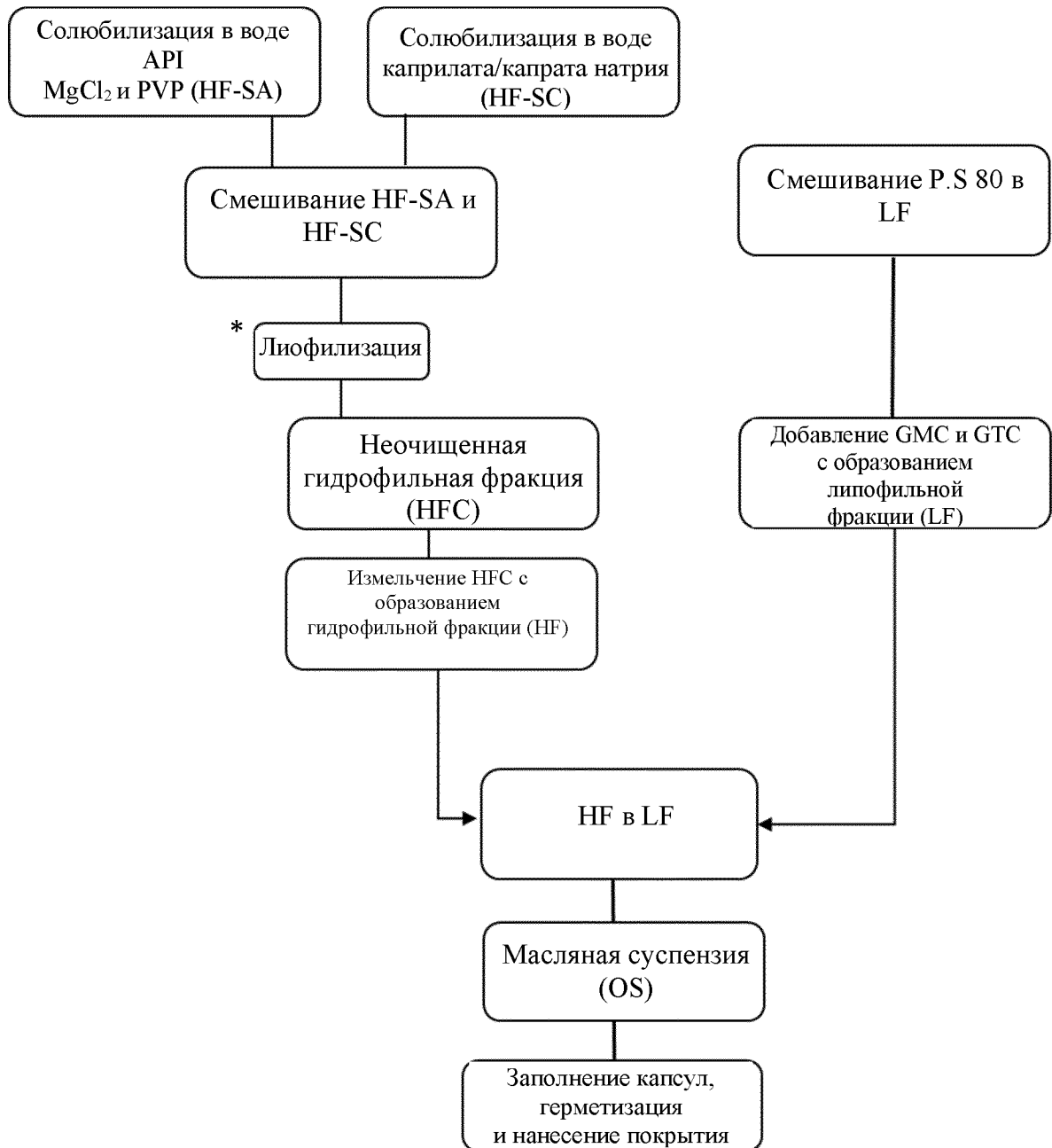


\*Линия указывает на средний процент высвобождения с течением времени в каждой партии (планки погрешностей представляют собой стандартные отклонения).

3/7  
Фиг. 3



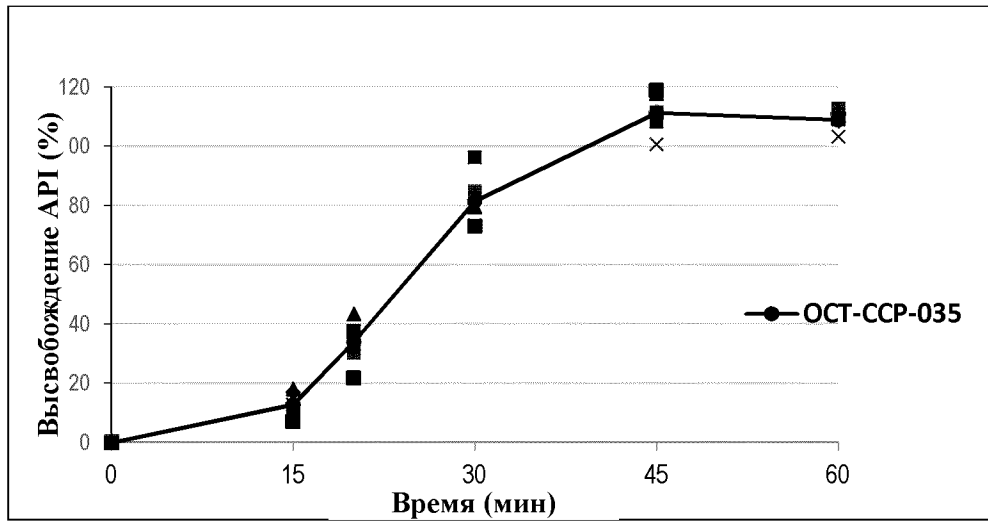
Фиг. 4



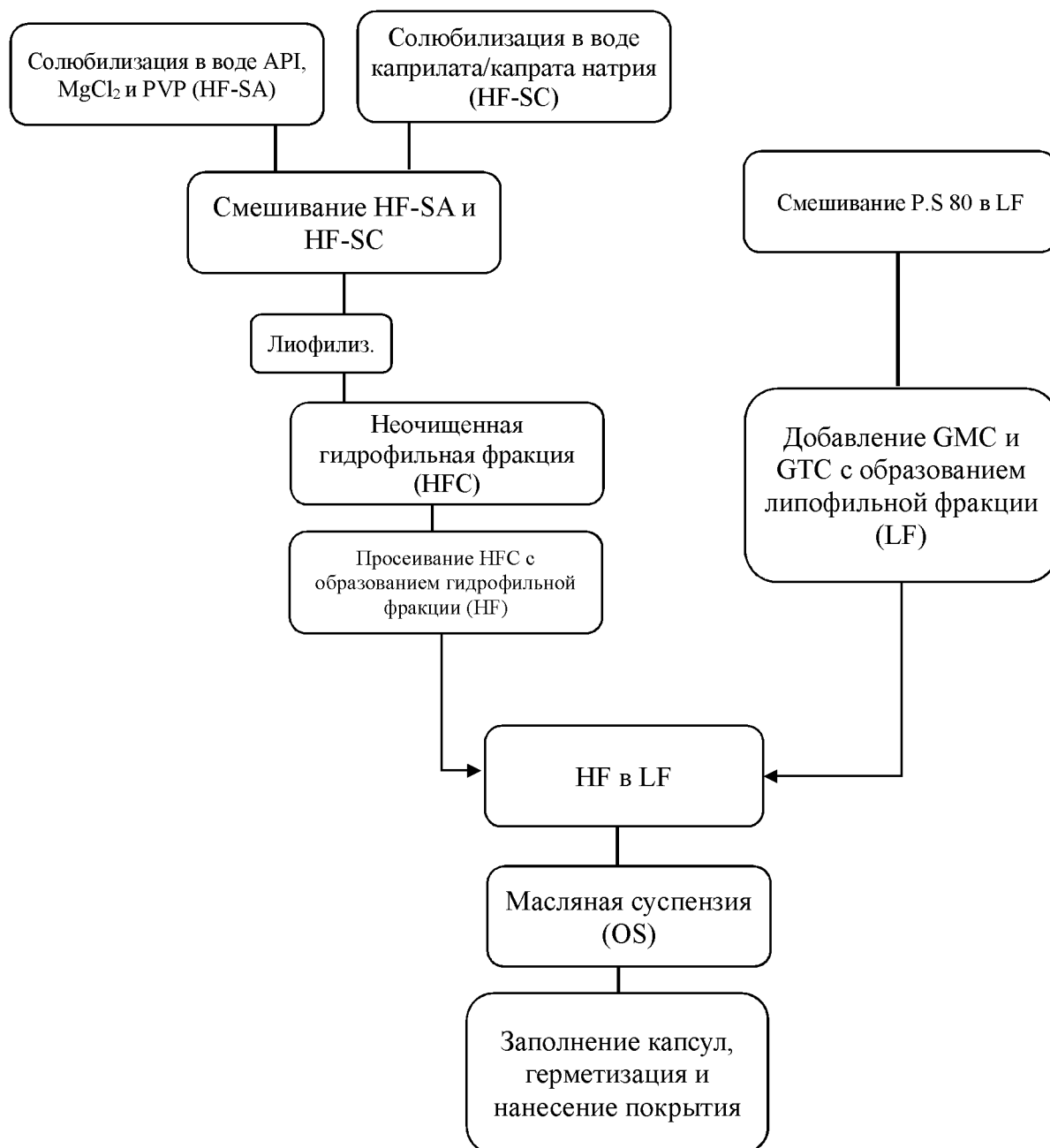
\*При высушивании прототипа распылением лиофилизацию заменяли высушиванием распылением



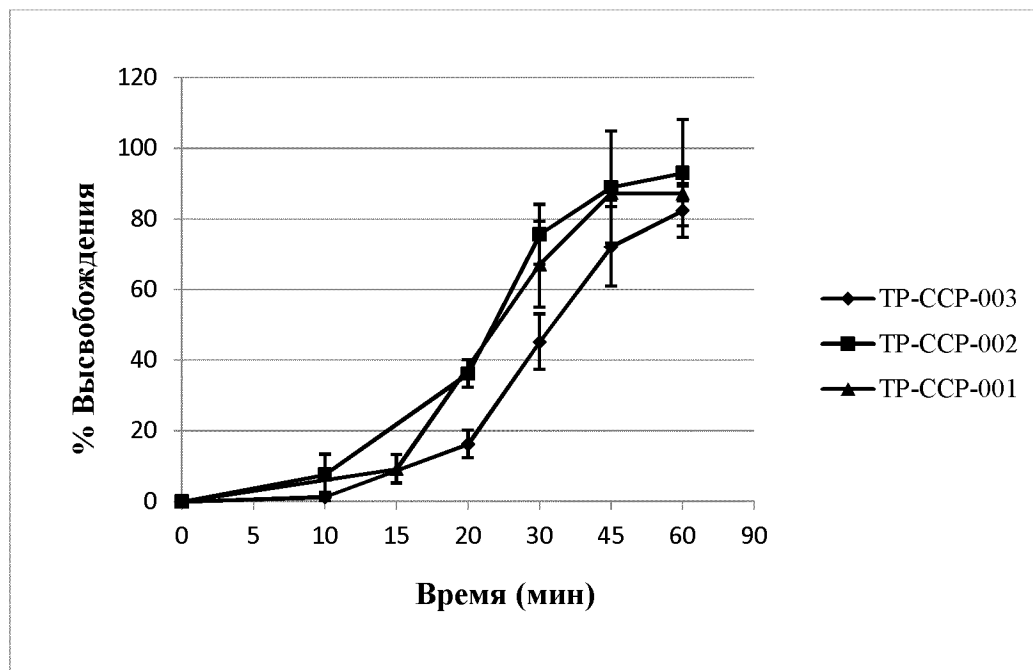
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



\* Линия представляет средние результаты