

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491084 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.07.31(22) Дата подачи заявки  
2022.10.24(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 9/28* (2006.01)  
*A61K 9/50* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01)  
*A61P 13/12* (2006.01)  
*A61P 37/06* (2006.01)  
*A61P 1/00* (2006.01)

## (54) ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ПРОИЗВОДНОГО ПИРИДИНОНА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОЗА КИШЕЧНИКА

(31) PCT/EP2021/079584

(32) 2021.10.25

(33) EP

(86) PCT/EP2022/079666

(87) WO 2023/072878 2023.05.04

(71) Заявитель:

ДР. ФАЛЬК ФАРМА ГМБХ (DE)

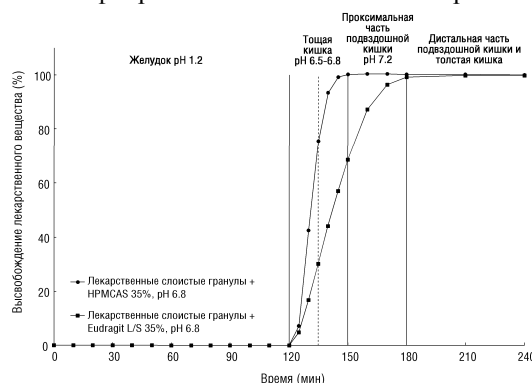
(72) Изобретатель:

Вильгельм Рудольф, Тевес Бернхард,  
Грайнвальд Роланд (DE)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащий или состоящий из множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль в качестве лекарственного средства, материал сердцевин и полимер кишечнорастворимого покрытия, где каждая частица покрыта по меньшей мере одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия; к способу получения указанного перорального препарата; а также к применению в медицине указанного перорального препарата для профилактики или лечения фиброза кишечника, в частности фибростенотической болезни Крона.



A1

202491084

202491084

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580773EA/025

### ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ПРОИЗВОДНОГО ПИРИДИНОНА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОЗА КИШЕЧНИКА

Настоящее изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарства в тонкий кишечник млекопитающего, который содержит или состоит из множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль в качестве лекарственного средства, материал сердцевины и полимер кишечнорастворимого покрытия, где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, а также к способу получения указанного перорального препарата и к применению в медицине указанного перорального препарата для профилактики или лечения фиброза кишечника, в частности, фиброstenотической болезни Крона.

#### Уровень техники

Кишечный фиброз является распространенным и потенциально серьезным осложнением воспалительного заболевания кишечника (IBD (ВЗК)), которое возникает в результате реакции тканей кишечника на повреждения, вызываемые хроническим воспалением. Традиционное представление, что фиброз неизбежен или необратим у пациентов с ВЗК, постепенно меняется в свете улучшения понимания клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза фиброза в целом и, в частности, кишечного фиброза.

Кишечный фиброз является распространенным, но изнурительным осложнением болезни Крона, для которого в настоящее время нет медикаментозного лечения. Болезнь Крона (БК) представляет собой форму воспалительного заболевания кишечника, которое приводит к образованию очагов хронического воспаления в любой точке желудочно-кишечного тракта. Например, болезнь Крона в основном поражает тонкий и толстый кишечник.

В ряде случаев значительный фиброз уже имеется на момент диагностирования заболевания, и 40-70% пациентов с болезнью Крона нуждаются в хирургическом вмешательстве в течение 10 лет после постановки диагноза, причем развитие фиброзных структур является основным показанием к хирургическому вмешательству при заболевании тонкой кишки. Фиброз возникает из-за чрезмерного отложения внеклеточного матрикса (ЕСМ), особенно волокнистого коллагена, и разрегулированного обновления ЕСМ.

Известно, что трансглутаминаза 2 (TG2) активируется в воспаленном кишечнике пациентов с ВЗК, поскольку при болезни Крона в сыворотке крови обнаруживаются существенно высокие уровни аутоантител к TG2. Эффективным ингибитором трансглутаминазы 2 является (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутил-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I).

Однако все еще остается задача разработки соответствующей фармацевтической рецептуры для перорального пути доставки лекарственного средства в желудочно-кишечный тракт, например, для селективного местного высвобождения лекарства в тонкую кишку, для лечения фиброза кишечника, в частности, фибростенотической болезни Крона.

Цель настоящего изобретения состоит в разработке перорального препарата, содержащего (S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль в качестве лекарственного средства, адаптированного для селективной доставки указанного лекарства в тонкий кишечник млекопитающего для профилактики или лечения фиброза кишечника, например, фибростенотической болезни Крона.

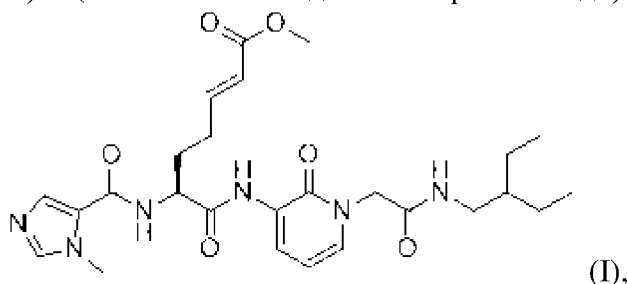
Задача настоящего изобретения решена за счет указаний независимых пунктов формулы изобретения. Дополнительные полезные признаки, аспекты и детали изобретения очевидны из зависимых пунктов формулы изобретения, описания, рисунков и примеров настоящей заявки.

### Краткое описание изобретения

Задача настоящего изобретения решена с помощью перорального препарата, выполненного с возможностью селективной доставки лекарства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащего или состоящего из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит

(S,E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I):



или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль в качестве лекарственного средства, материал сердцевины и полимер кишечнорастворимого покрытия, где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия,

содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия.

В описании соединения формулы (I) также называют «соединение 1» или «соед. 1».

Предпочтительно в пероральном препарате по настоящему изобретению полимер кишечнорастворимого покрытия имеет среднюю молекулярную массу  $>100000$  г/моль, и его выбирают из сополимеров (метакриловая кислота)-(эфир метакриловой кислоты), сополимеров (акриловая кислота)-(эфир метакриловой кислоты), сополимеров (метакриловая кислота)-(эфир акриловой кислоты), сополимеров (акриловая кислота)-(эфир акриловой кислоты), сополимеров (эфир акриловой кислоты)-(эфир метакриловой кислоты)-(метакриловая кислота), причем эфир представляет собой метиловый эфир, этиловый эфир, пропиловый эфир, изопропиловый эфир или бутиловый эфир, предпочтительно метиловый или этиловый эфир и наиболее предпочтительно метиловый эфир.

Более предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из сополимеров (метакриловая кислота)-(метил-метакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(этилакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метилакрилат)-(метил-метакрилат)-(метакриловая кислота), сукцината ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака и смеси двух или нескольких указанных полимеров кишечнорастворимого покрытия.

Еще более предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из группы, включающей или состоящей из сукцината ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, сополимеров (метакриловая кислота)-(метилметакрилат), таких как Eudragit® L100, Eudragit® L12.5, Eudragit® L12.5P, Eudragit® L30D-55, Eudragit® L100-55, Eudragit® S100, Eudragit® S12.5, Eudragit® S12.5P, Eudragit® RS100, Eudragit® RL100, Eudragit® RL12.5, Eudragit® RS12.5, Eudragit® FS30D, сополимеров (метакриловая кислота)-(этилакрилат), сополимеров (метил-акрилат)-(метилметакрилат)-(метакриловая кислота), фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака и смеси двух или нескольких указанных полимеров кишечнорастворимого покрытия.

Более предпочтительно сукцинат ацетата гипромеллозы выбирают из группы, состоящей из сукцинатов ацетата гипромеллозы HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG и их смесей, предпочтительно из HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP, более предпочтительно HPMCAS-HF; сополимер (метакриловая кислота)-(метилметакрилат) выбирают из группы, состоящей из Eudragit® L100, Eudragit® S100 и их смеси.

**Материал сердцевин** предпочтительно находится в форме сердцевин пеллеты и предпочтительно выбирается из группы, включающей или состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы и предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы.

Кроме того, настоящее изобретение относится к пероральному препарату, упомянутому выше, где каждая частица в дополнение к кишечнорастворимому покрытию, содержащему или состоящему из полимера кишечнорастворимого покрытия, покрыта слоем дополнительного покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения. Этот слой замедленного высвобождения включает или состоит из полимера замедленного высвобождения, который предпочтительно выбирают из гипромеллозы (HPMC), этил-целлюлозы, сополимеров аммониометакрилата, таких как Eudragit® RL100 и Eudragit® RS100, Eudragit® RL12.5, Eudragit® RS12.5 и их смеси.

В случае, где полимером замедленного высвобождения является этилцеллюлоза, необязательно также включают полиэтиленгликоль (PEG) в качестве пластификатора, предпочтительно Macrogol® 6000.

Установлено, что пероральный препарат по изобретению начинает высвобождать (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат, его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль в тощей кишке и завершает высвобождение в подвздошной кишке.

Кроме того, пероральный препарат по настоящему изобретению полезен при профилактике и/или лечении фиброза кишечника, в частности, фибростенотической болезни Крона.

Пероральный препарат по настоящему изобретению производят следующим способом, включающим:

Стадию А) приготовления множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль; и

материал сердцевины;

Стадию В) нанесения на каждую частицу покрытия с помощью, по меньшей мере, одного раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер кишечнорастворимого покрытия.

Необязательно заявляемый способ включает

Стадию С) нанесения на каждую частицу покрытия с помощью раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер замедленного высвобождения.

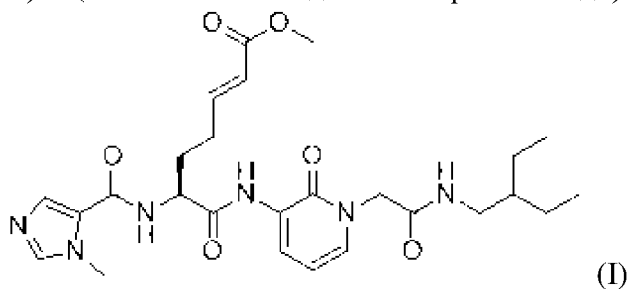
### **Описание изобретения**

Настоящее изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащий или состоящий из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или

покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I)



или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, материал сердцевины и полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия.

В контексте данного документа термин «**пероральный препарат**» относится к препарату, являющемуся медикаментом, который вводят через рот.

В контексте данного документа «селективная доставка лекарства в тонкий кишечник» означает, что препарат является кишечнорастворимым и может противостоять жидкости в желудке и высвободить активный ингредиент в кишечнике.

В контексте данного документа «млекопитающее» относится к животному или к человеку, предпочтительно к пациенту с фиброзом кишечника, например, с фиброэнетической болезнью Крона.

В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемые соли» означает к соли некоторого(ых) ингредиента(ов), обладающие такой же активностью, как и немодифицированное(ые) соединение(я) и которые не являются ни биологически, ни каким-либо иным образом нежелательными.

Фармацевтически приемлемая соль может быть получена, например, из органических или неорганических кислот. Подходящие кислоты включают уксусную кислоту, ацетилсалициловую кислоту, органическую дикарбоновую кислоту, такую как щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, винная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, адипиновая кислота или глутаминовая кислота, и органическую трикарбоновую кислоту, такую как лимонная кислота или гидроцитрат натрия; альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, аспарагиновую кислоту, бензойную кислоту, бензол-сульфоновую кислоту, бисульфоновую кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, камфорную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, диглюконовую кислоту, додецилсульфоновую кислоту, этан-сульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глицериновую кислоту, глицерофосфорную кислоту, глицин, глюкогептановую кислоту, глюконовую кислоту, глутаминовую кислоту, глутаровую кислоту, гликолевую кислоту, полисульфоновую (hemisulfic) кислоту, гептановую кислоту, гексановую кислоту,

гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, соляную кислоту, иодистоводородную кислоту, гидроксидансульфоновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, муциновую кислоту, нафтилсульфоновую кислоту, нафтиловую кислоту, никотиновую кислоту, азотистую кислоту, щавелевую кислоту, пеларгоновую кислоту, фосфорную кислоту, пропионовую кислоту, сахарин, салициловую кислоту, сорбиновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, винную кислоту, тиоциановую кислоту, тиогликолевую кислоту, тиосерную кислоту, тозилловую кислоту, ундециленовую кислоту, а также аминокислоты природного и синтетического происхождения.

В контексте данного документа термин «сольваты» относится к тем формам соединения, в частности, (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, которые образуют комплекс посредством координации с молекулами растворителя.

В контексте данного документа термин «гидраты» относится к тем формам соединения, в частности, (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, которые образуют комплекс посредством координации с молекулами воды.

В контексте данного документа термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» активного агента или фармацевтически активного агента, или лекарственного средства, или активного фармацевтического ингредиента, которые в данном случае являются синонимами, относится к количеству активного агента или фармацевтически активного агента, или лекарственного средства, или активного фармацевтического ингредиента, обоснованно достаточному, чтобы оказывать положительный эффект. Соответственно, эти количества достаточны для лечения предполагаемых заболеваний, но все еще достаточно низкие, чтобы исключить серьезные побочные эффекты. Терапевтически эффективное количество фармацевтически активного агента будет вызывать достаточное ослабление симптомов при повторном применении в течение некоторого времени. Эффективные количества фармацевтически активного агента будут меняться в зависимости от конкретного состояния или состояний, подлежащих лечению, тяжести состояния, длительности лечения, специфических компонентов используемой композиции и подобных факторов.

В контексте данного документа термин «активный агент», «фармацевтически активный агент», «лекарственное средство» или «активный фармацевтический ингредиент», которые в данном случае являются синонимами, относится к соединению, оказывающему терапевтическое воздействие на млекопитающее, в частности, на человека.

В контексте данного документа термин «**полимер кишечнорастворимого покрытия**» относится к полимеру, нанесенному на медикамент для перорального введения, который предупреждает его растворение или дезинтеграцию в желудочной

среде и помогает либо защищать лекарства от кислотности желудка, а желудок от вредных воздействий лекарственного средства, либо высвободить лекарственное средство после желудка, обычно в тонком кишечнике. В настоящем изобретении гранулы, пеллеты, микросферы, мини-капсулы и мини-таблетки являются предпочтительными дозированными лекарственными формами, покрытыми кишечнорастворимым полимером.

Предпочтительно пероральный препарат по изобретению содержит полимер кишечнорастворимого покрытия в интервале от 1 до 40% масс., предпочтительно от 1 до 35% масс., более предпочтительно от 1 до 30% масс., наиболее предпочтительно от 1 до 26% масс.

Желудочная среда с высокой кислотностью (рН 1,5-2 натощак) быстро растет до рН 6 в двенадцатиперстной кишке и повышается вдоль тонкой кишки до рН 7,4 в терминальном отделе подвздошной кишки. Следовательно, пероральный препарат должен сохраняться в кислой желудочной среде и может быть растворен в тонком кишечнике.

Таким образом, пероральный препарат по изобретению содержит полимер кишечнорастворимого покрытия, и полимер кишечнорастворимого покрытия растворяется при значении рН в интервале от 5,0 до 7,5, предпочтительно от 5,0 до 7,0, более предпочтительно от 5,5 до 7,0, наиболее предпочтительно от 5,5 до 6,8.

Предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из группы, включающей или состоящей из сополимеров (метакриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(этил-акрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метилакрилат)-(метилметакрилат)-(метакриловая кислота), сукцината ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака и смесей двух или нескольких указанных полимеров кишечнорастворимого покрытия.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретение направлено на пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащий или состоящий из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, материал сердцевины, полимер кишечнорастворимого покрытия; и

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия; и

полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из группы, включающей или состоящей из сополимеров (метакриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров

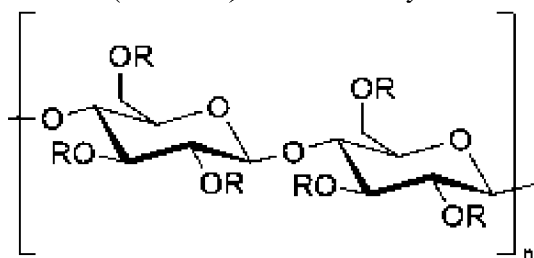


(акриловая кислота)-(метил-метакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(этилакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метилакрилат)-(метилметакрилат)-(метакриловая кислота), сукцината ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, фталата поливинил-ацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака и смесей двух или нескольких указанных полимеров кишечнорастворимого покрытия.

Гипромеллоза также известна как гидроксипропилметил-целлюлоза (HPMC), и, следовательно, сукцинат ацетата гипромеллозы (сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы или HPMCAS) представляет собой эфир уксусной кислоты/янтарной кислоты гидроксипропилметилцеллюлозы.

Фталат гипромеллозы (фталат гидроксипропилметилцеллюлозы или HPMCP) представляет собой эфир фталевой кислоты гидроксипропилметилцеллюлозы.

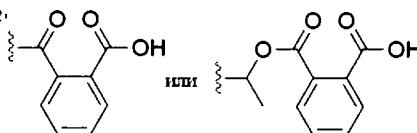
Гипромеллоза (HPMC), сукцинат ацетата гипромеллозы (HPMCAS) и фталат гипромеллозы (HPMCP) имеют следующие химические структуры соответственно:



HPMC: R = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>

HPMCAS: R = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO, COOHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO

HPMCP: R = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>.



HPMCAS представляет собой целлюлозный полимер с четырьмя типами заместителей, полу-произвольно замещенных на гидроксилах: метокси-группа с массовым содержанием 12-28% масс.; гидроксипропил с массовым содержанием 4-23% масс.; ацетат с массовым содержанием 2-16% масс.; и сукцинат с массовым содержанием 4-28% масс. Группы сукцината HPMCAS имеют рКа приблизительно 5, и, следовательно, полимер ионизирован меньше чем на 10% при значениях рН ниже приблизительно 4 и ионизирован, по меньшей мере, на 50% при значениях рН приблизительно 5 или выше. Из-за присутствия относительно гидрофобных метокси- и ацетатных заместителей HPMCAS не растворим в воде, когда он не ионизирован (приблизительно рН<5) и остается преимущественно коллоидным при рН кишечника (то есть, при рН 6,0-7,5).

Существует девять сортов HPMCA с разными размерами частиц (мелкие, средние, гранулированные) и разными уровнями химического замещения ацетильных и сукциноильных групп для получения открывающего интервала рН от 5,5 до 6,5 (агент кишечнорастворимого покрытия Shin-Etsu AQOAT® или Ashland AquaSolve™).

| Сорт | Метокси-<br>-группа<br>(%) | Гидрокси-<br>пропокси-<br>группа (%) | Ацетил<br>(%) | Сукцинил<br>(%) | Частица               | pH<br>Растворимо<br>сть |
|------|----------------------------|--------------------------------------|---------------|-----------------|-----------------------|-------------------------|
| LF   | 20-24                      | 5-9                                  | 5-9           | 14-18           | Мелкая <sup>a)</sup>  | ≥5,5                    |
| LMP  | 20-24                      | 5-9                                  | 5-9           | 14-18           | Средняя <sup>b)</sup> | ≥5,5                    |
| LG   | 20-24                      | 5-9                                  | 5-9           | 14-18           | Гранулированная       | ≥5,5                    |
| MF   | 21-25                      | 5-9                                  | 7-11          | 10-14           | Мелкая <sup>a)</sup>  | ≥6,0                    |
| MMP  | 21-25                      | 5-9                                  | 7-11          | 10-14           | Средняя <sup>b)</sup> | ≥6,0                    |
| MG   | 21-25                      | 5-9                                  | 7-11          | 10-14           | Гранулированная       | ≥6,0                    |
| HF   | 22-26                      | 6-10                                 | 10-14         | 4-8             | Мелкая <sup>a)</sup>  | ≥6,5                    |
| HMP  | 22-26                      | 6-10                                 | 10-14         | 4-8             | Средняя <sup>b)</sup> | ≥6,5                    |
| HG   | 22-26                      | 6-10                                 | 10-14         | 4-8             | Гранулированная       | ≥6,5                    |

a) D<sub>50</sub>: не больше чем 10 мкм; D<sub>90</sub>: не больше чем 20 мкм; b) D<sub>50</sub>: 70-300 мкм

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления пероральных препаратов, описанных в изобретении, полимер кишечнорастворимого покрытия представляет собой сукцинат ацетата гипромеллозы (HPMCAS), и указанный HPMCAS выбирают из группы, состоящей из сукцинатов ацетата гипромеллозы HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG и их смеси, предпочтительно из HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP, более предпочтительно HPMCAS-HF.

Таким образом, изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащий или состоящий из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит:

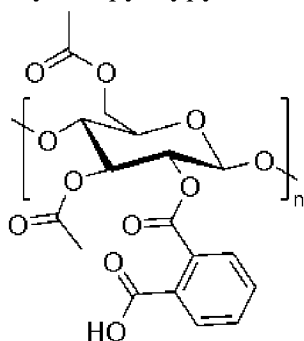
(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, материал сердцевины, полимер кишечнорастворимого покрытия; и

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия; и

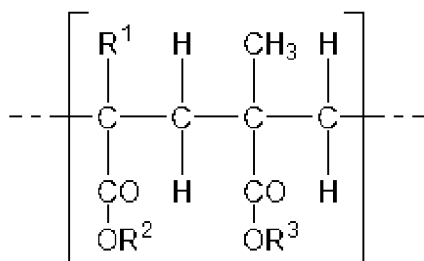
полимер кишечнорастворимого покрытия представляет собой сукцинат ацетата гипромеллозы (HPMCAS), и указанный HPMCAS выбирают из группы, состоящей из сукцинатов ацетата гипромеллозы HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG и их смеси, предпочтительно из HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP, более предпочтительно HPMCAS-HF.

Фталат ацетата целлюлозы (CAP), также известный как целлацефат (INN), представляет собой целлюлозный полимер, где приблизительно половина гидроксильных этерифицирована ацеталями, четверть этерифицирована одним или двумя карбоксилатами фталевой кислоты, и остальные остаются неизменными. CAP имеет следующую

химическую структуру:



Термин «**сополимеры (метакриловая кислота)-(метакрилат)**» относится к сополимерам акриловой кислоты или эфира акриловой кислоты и метакриловой кислоты или эфира метакриловой кислоты. Такие сополимеры имеют молекулярную массу (сокращенно  $M_r$ ), ранее также называемую молекулярной массой  $M_r \geq 100000$ , и имеют следующую общую формулу:



где

$\text{R}^1$  наиболее предпочтительно означает -H или  $-\text{CH}_3$ ; и

$\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  независимо друг от друга представляют собой -H или сложноэфирную группу, предпочтительно метиловый, этиловый, пропиловый, изопропиловый или бутиловый эфир.

Предпочтительными являются сополимеры серии Eudragit®, такие как Eudragit® L100, Eudragit® L12,5, Eudragit® L12,5P, Eudragit® L30D-55, Eudragit® L100-55, Eudragit® S100, Eudragit® S12,5, Eudragit® S12,5P, Eudragit® RS100, Eudragit® RL100, Eudragit® RL12,5, Eudragit® RS12,5, Eudragit® FS30D, а также смесь двух или трех таких сополимеров Eudragit®, более предпочтительны Eudragit® L100, Eudragit® S100 и их смесь.

Eudragit® S100, Eudragit® S12,5, Eudragit® S12,5P (Evonik) имеют отношение (метакриловая кислота):(метилметакрилат) 1:2 и среднюю относительную молекулярную массу приблизительно 135000. Отношение карбоксильных групп к сложноэфирным группам составляет приблизительно 1:2. В сополимерах Eudragit® S в интервале между 25 и 35% остатки  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  представляют собой -H, что означает, что 25-35% карбонилкси-фрагментов представляют собой карбоксильные группы ( $-\text{COOH}$ ). Содержание карбоксильных групп в сополимерах Eudragit® S предпочтительно равно  $30 \pm 1\%$ .

Eudragit® L100, Eudragit® L12,5, Eudragit® L12,5P (Evonik) имеют отношение (метакриловая кислота):(метилметакрилат) 1:1 и среднюю относительную молекулярную

массу около 250000. Отношение карбоксильных групп к сложноэфирным группам равно приблизительно 1:1.

Eudragit® L100-55 и Eudragit® L30D-55 (Evonik) имеют отношение (метакриловая кислота):(этилакрилат) 1:1 и среднюю относительную молекулярную массу около 250000. Отношение карбоксильных групп к сложноэфирным группам составляет приблизительно 1:1.

В сополимерах Eudragit® L в интервале между 45 и 55% остатки R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой -H, что означает, что от 45 до 55% карбонилокси-фрагментов представляют собой карбоксильные группы (-COOH). Содержание карбоксильных групп в сополимерах Eudragit® L составляет предпочтительно 50±1%.

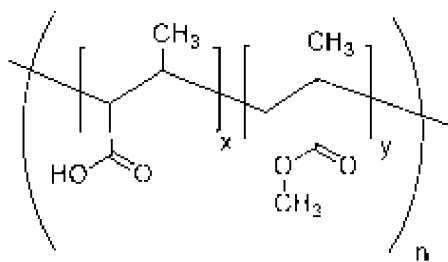
Eudragit® FS30D (Evonik) имеет отношение метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты 7:3:1 и среднюю молекулярную массу 280000 г/моль. Отношение свободных карбоксильных групп к сложноэфирным группам составляет приблизительно 1:10.

Эти полимеры являются резистентными к действию желудочного сока и кишечнорастворимыми полимерами. Их полимерные пленки нерастворимы в чистой воде и разбавленных кислотах. Они растворяются при более высоких значениях pH в зависимости от содержания в них карбоновой кислоты. Соплимеры Eudragit® S и сополимеры Eudragit® L могут быть использованы в качестве единственных компонентов в полимерном покрытии или в комбинации в любом отношении. За счет использования комбинации полимеров полимерный материал может показывать растворимость при pH между значениями pH, при которых сополимеры Eudragit® L и сополимеры Eudragit® S растворимы по отдельности.

В вариантах осуществления пероральных препаратов, описанных в изобретении, полимер кишечнорастворимого покрытия представляет собой сополимер (метакриловая кислота)-(эфир метакриловой кислоты), сополимер (акриловая кислота)-(эфир метакриловой кислоты), сополимер (метакриловая кислота)-(эфир акриловой кислоты), сополимер (акриловая кислота)-(эфир акриловой кислоты) и более предпочтительно сополимер (метакриловая кислота)-(метил-метакрилат), сополимер (акриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимер (метакриловая кислота)-(метилакрилат), сополимер (акриловая кислота)-(метилакрилат), еще более предпочтительно Eudragit® L100, Eudragit® L12,5, Eudragit® L12.5P, Eudragit® L30D-55, Eudragit® L100-55, Eudragit® S100, Eudragit® S12.5, Eudragit® S12.5P, Eudragit® FS30D и смесь двух или трех этих сополимеров Eudragit®, и наиболее предпочтительно Eudragit® L100, Eudragit® S100 или их смесь.

Eudragit® L100 - x:y=1:1 (отношение звеньев метакриловой кислоты к звеньям метилметакрилата); Eudragit® S100 - x:y=1:2 (отношение звеньев метакриловой кислоты к звеньям метил-метакрилата);

n=степень полимеризации.



Предпочтительно изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарственного средства (то есть, соед. 1) в тонкий кишечник млекопитающего, содержащему или состоящему из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат в качестве лекарственного средства или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль;

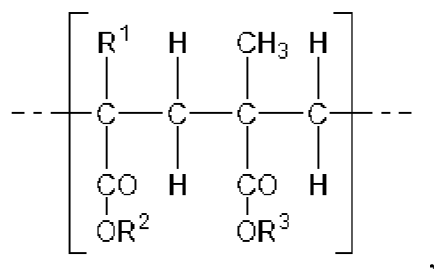
материал сердцевины; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечно-растворимого покрытия; и

полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из сукцината ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака; или

имеет среднюю молекулярную массу >100000 г/моль, предпочтительно среднюю молекулярную массу между 120000 и 270000 г/моль, и представлен следующей общей формулой:



где

$R^1$  представляет собой -H или -CH<sub>3</sub>; и

$R^2$  представляет собой -H, а  $R^3$  выбирают из метила, этила, пропила, бутила или диметиламиноэтила, или

$R^3$  представляет собой -H, а  $R^2$  выбирают из метила, этила, пропила, изопропила или бутила; или

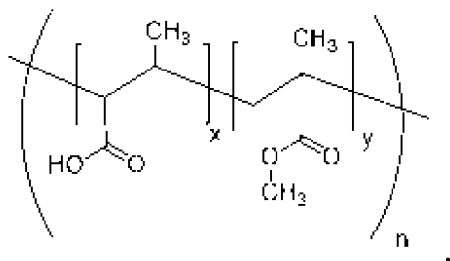
из смеси одного или нескольких этих полимеров кишечно-растворимого покрытия;

более предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия представляет

собой сополимер (метакриловая кислота)-(эфир метакриловой кислоты), сополимер (акриловая кислота)-(эфир метакриловой кислоты), сополимер (метакриловая кислота)-(эфир акриловой кислоты), сополимер (акриловая кислота)-(эфир акриловой кислоты), сополимер (эфир акриловой кислоты)-(эфир метакриловой кислоты)-(метакриловая кислота), причем эфиром является метиловый эфир, этиловый эфир, пропиловый эфир, изопропиловый эфир или бутиловый эфир, более предпочтительно метиловый эфир или этиловый эфир или их смесь, и наиболее предпочтительно метиловый эфир;

таким образом, еще более предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из сукцината ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака, сополимера (метакриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимера (акриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимера (метакриловая кислота)-(метилакрилат), сополимера (метакриловая кислота)-(этилакрилат), сополимера (акриловая кислота)-(метилакрилат), сополимера (метилакрилат)-(метилметакрилат)-(метакриловая кислота) или смеси одного или нескольких этих полимеров кишечнорастворимого покрытия;

еще более предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия имеет среднюю молекулярную массу  $>100000$  г/моль, предпочтительно среднюю молекулярную массу между 120000 и 270000 г/моль и представлен одной из следующих двух общих формул:

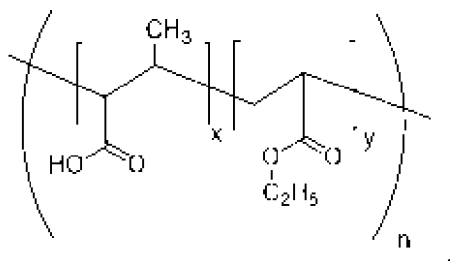


где

$n$ =степень полимеризации;

и отношение  $x:y$  находится в интервале от 1:0,5 до 1:2,5, предпочтительно от 1:0,8 до 1:2,2;

или



где

$n$ =степень полимеризации;

и отношение  $x:y$  находится в интервале от 1:0,5 до 1:2,5, предпочтительно от 1:0,8 до 1:2,2;

еще более предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из группы, включающей или состоящей из:

Eudragit® L100, Eudragit® L12,5, Eudragit® L12.5P, Eudragit® L30D-55, Eudragit® L100-55, Eudragit® S100, Eudragit® S12.5, Eudragit® S12.5P, Eudragit® FS30D, сукцината ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, фталата поливинил-ацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака и смеси двух или трех этих сополимеров Eudragit®.

Метакрилатные сополимеры могут быть смешаны в желаемом соотношении, а соотношение может быть модифицировано, чтобы модифицировать скорость высвобождения лекарственного средства. Отношение (Eudragit® L100):(Eudragit® S100) может находиться в интервале от 100:0 до 50:50, предпочтительно от 100:0 до 60:40, 100:0 до 70:30, более предпочтительно от 100:0 до 80:20, или может быть любым в интервале между ними, наиболее предпочтительно отношение (Eudragit® L100):(Eudragit® S100) составляет от 100:0 до 85:15.

Во всех вариантах осуществления, раскрытых здесь, **материал сердцевины** предпочтительно находится в форме сердцевины пеллеты или гранулы и предпочтительно выбирается из группы, включающей или состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы, и из предпочтительно микрокристаллической целлюлозы.

Термин «**материал сердцевины в форме сердцевины пеллеты**» означает, что готовят сердцевины пеллет, которые состоят только из материала сердцевины или из смеси процитированных материалов сердцевины. Эти сердцевины пеллет не содержат лекарство (то есть, соед. 1) и не содержат полимер кишечнорастворимого покрытия или полимер замедленного высвобождения. Эти сердцевины пеллет покрывают содержащим лекарство слоем, слоем кишечно-растворимого покрытия и необязательно слоем замедленного высвобождения. Вместо термина «слой» термин «покрытие» может быть использован в качестве альтернативы. При наличии слой замедленного высвобождения может находиться поверх слоя кишечно-растворимого покрытия или ниже слоя замедленного высвобождения.

Термин «**материал сердцевины в форме гранулы**» означает, что материал сердцевины или смесь процитированных материалов сердцевины в качестве основного(ых) компонента(ов) вместе с лекарством и необязательно дополнительными компонентами смешаны вместе с получением композиции, из которой образованы гранулы. Эти гранулы содержат соед. 1 в наиболее возможном гомогенном распределении и покрыты слоем кишечнорастворимого покрытия и необязательно слоем замедленного высвобождения. При наличии слой замедленного высвобождения может находиться поверх слоя кишечно-растворимого покрытия или ниже слоя замедленного высвобождения.

Таким образом, изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с

возможностью селективной доставки лекарственного средства (то есть, соед. 1) в тонкий кишечник млекопитающего, содержащему или состоящему из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат в качестве лекарственного средства или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль;

материал сердцевины; и

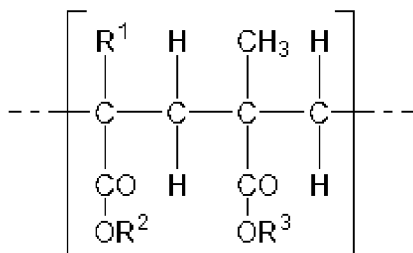
полимер кишечнорастворимого покрытия;

где материал сердцевины выбирают из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы, и предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы; и

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия; и

полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из сукцината ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака или

имеет среднюю молекулярную массу >100000 г/моль, предпочтительно среднюю молекулярную массу в интервале между 120000 и 270,000 г/моль и представлен следующей общей формулой:



где

$R^1$  представляет собой -H или -CH<sub>3</sub>; и

$R^2$  представляет собой -H, а  $R^3$  выбирают из метила, этила, пропила, бутила или диметиламиноэтила, или

$R^3$  представляет собой -H, а  $R^2$  выбирают из метила, этила, пропила, изопропила или бутила;

или из смеси одного или нескольких этих полимеров кишечнорастворимого покрытия;

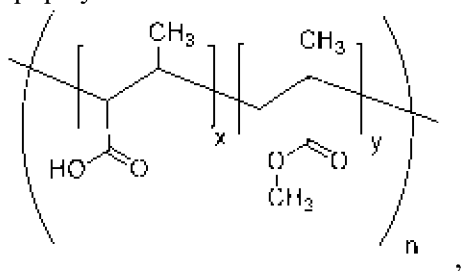
более предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия представляет собой сополимер (метакриловая кислота)-(эфир метакриловой кислоты), сополимер (акриловая кислота)-(эфир метакриловой кислоты), сополимер (метакриловая кислота)-



(эфир акриловой кислоты), сополимер (акриловая кислота)-(эфир акриловой кислоты), сополимер (эфир акриловой кислоты)-(эфир метакриловой кислоты)-(метакриловая кислота), причем эфиром является метиловый эфир, этиловый эфир, пропиловый эфир, изопропиловый эфир или бутиловый эфир, более предпочтительно метиловый эфир или этиловый эфир или их смесь, и наиболее предпочтительно метиловый эфир;

таким образом, еще более предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из сукцината ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака, сополимера (метакриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимера (акриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимера (метакриловая кислота)-(метилакрилат), сополимера (метакриловая кислота)-(этилакрилат), сополимера (акриловая кислота)-(метилакрилат), сополимера (метилакрилат)-(метилметакрилат)-(метакриловая кислота) или смеси одного или нескольких этих полимеров кишечнорастворимого покрытия;

еще более предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия имеет среднюю молекулярную массу  $>100000$  г/моль, предпочтительно среднюю молекулярную массу в интервале между 120000 и 270000 г/моль и представлен одной из следующих двух общих формул:

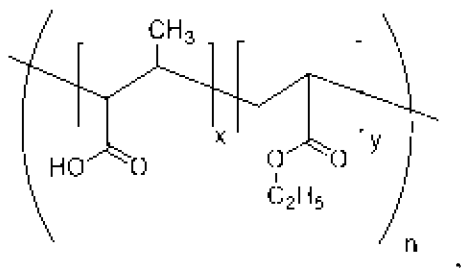


где

$n$ =степень полимеризации;

и отношение  $x:y$  находится в интервале от 1:0,5 до 1:2,5, предпочтительно 1:0,8 до 1:2,2;

или



где

$n$ =степень полимеризации;

и отношение  $x:y$  находится в интервале от 1:0,5 до 1:2,5, предпочтительно 1:0,8 до 1:2,2;

еще более предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из группы, включающей или состоящей из:

Eudragit® L100, Eudragit® L12,5, Eudragit® L12.5P, Eudragit® L30D-55, Eudragit® L100-55, Eudragit® S100, Eudragit® S12.5, Eudragit® S12.5P, Eudragit® FS30D, сукцинат ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, фталата поливинил-ацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака и смеси двух или трех этих сополимеров Eudragit®.

Таким образом, более предпочтительно изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащему или состоящему из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль;

материал сердцевины; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия; и

полимер кишечнорастворимого покрытия представляет собой сополимер (метакриловая кислота)-(метилметакрилат), и сополимером (метакриловая кислота)-(метилметакрилат) является Eudragit® L100, Eudragit® S100 или их смесь.

Смесь Eudragit® L100, Eudragit® S100 может иметь соотношение в интервале от 100:0 до 50:50, предпочтительно от 95:5 до 60:40, от 90:10 до 70:30, более предпочтительно от 90:10 до 80:20 или любое соотношение между ними, наиболее предпочтительно отношение (Eudragit® L100):(Eudragit® S100) составляет 85:15.

После введения перорального препарата по настоящему изобретению введенная доза лекарства должна растворяться быстро и полностью. Изменения значения pH в желудке после перорального введения необходимо регулировать, и оно должно гарантировать растворение введенной дозы лекарственного средства. Чем больше системная доступность (AUC) в сочетании с высвобождением через слизистую оболочку тонкого кишечника, тем более высокого фармакологического эффекта следует ожидать.

В некоторых вариантах в пероральном препарате, описанном выше, каждая частица также содержит один или несколько компонентов из числа связующего(их) вещества, буферного(ых) агента(ов), красителя(ей), глиданта(ов), пластификатора(ов), разрыхлителя(ей), pH-модификатора(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей).

Во всех вариантах осуществления, раскрытых здесь, слой кишечнорастворимого покрытия содержит полимер кишечнорастворимого покрытия или состоит из полимера кишечнорастворимого покрытия.

Более того, предпочтительно, чтобы полимер кишечнорастворимого покрытия

находился в наружном слое или образовывал наружный слой пероральных препаратов, раскрытых в изобретении.

Также предпочтительно, чтобы соединение 1 или находилось в материале сердцевины без дополнительного слоя лекарства (то есть, соедин. 1), или не в материале сердцевины, а только слое лекарственного средства, покрывающем материал сердцевины.

Слой кишечнорастворимого покрытия покрывает материал сердцевины или слой лекарства. Однако для тонкой настройки высвобождения соединения 1 может присутствовать дополнительный слой замедленного высвобождения в виде самого наружного слоя на слое кишечнорастворимого покрытия или ниже слоя замедленного высвобождения, но выше слоя лекарства или содержащей лекарство сердцевины.

В некоторых вариантах в пероральном препарате, описанном выше, полимер кишечнорастворимого покрытия находится в наружном слое или образует наружный слой покрытия, охватывающего материал сердцевины.

Таким образом, изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащему или состоящему из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, материал сердцевины, полимер кишечнорастворимого покрытия, и материал сердцевины содержит один или несколько компонентов из числа связующего(их) вещества, буферного(ых) агента(ов), красителя(ей), глиданта(ов), пластификатора(ов), разрыхлителя(ей), pH-модификатора(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей);

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия.

Предпочтительно пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множество частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, материал сердцевины, полимер кишечнорастворимого покрытия, и материал сердцевины содержит один или несколько компонентов из числа связующего(их) вещества, буферного(ых) агента(ов), красителя(ей), глиданта(ов), пластификатора(ов), разрыхлителя(ей), pH-

модификатора(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей);

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, и полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из группы, включающей или состоящей из сополимеров (метакриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(этилакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метилакрилат)-(метилметакрилат)-(метакриловая кислота), сукцинат ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака и смесей двух или нескольких указанных полимеров кишечнорастворимого покрытия.

Более предпочтительно указанный пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль;

материал сердцевины, и материал сердцевины содержит один или несколько компонентов из числа связующего(их) вещества, буферного(ых) агента(ов), красителя(ей), глиданта(ов), пластификатора(ов), разрыхлителя(ей), pH-модификатора(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей); и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, и полимер кишечнорастворимого покрытия представляет собой сукцинат ацетата гипромеллозы, выбираемый из группы, состоящей из сукцинатов ацетата гипромеллозы HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG и их смеси, предпочтительно из HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP, более предпочтительно из HPMCAS-HF; и/или

сополимер (метакриловая кислота)-(метилметакрилат) выбирают из группы, состоящей из Eudragit® L100, Eudragit® S100 и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления изобретение направлено на пероральный препарат, в котором полимер кишечнорастворимого покрытия находится в наружном слое или образует наружный слой покрытия, охватывающий материал сердцевины.

Таким образом, указанный пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, материал сердцевины и полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, и полимер кишечнорастворимого покрытия находится в наружном слое или образует наружный слой покрытия, охватывающий материал сердцевины.

В дополнение к гранулам/пеллетам/микросферам препараты в виде множества частиц также могут содержать мини-таблетки с типичными диаметрами от одного до четырех миллиметров. Их получают с помощью других операций производства, чем сферические частицы, но они обеспечивают определенные преимущества. Они особенно предпочтительны для вариантов применения в педиатрии.

В некоторых вариантах изобретение направлено на пероральный препарат, в котором в случае частиц в форме мини-таблетки с оболочкой материал сердцевины содержит один или несколько компонентов из числа связующего(их) вещества, разрыхлителя(ей), глиданта(ов), рН-модификатора(ов) и/или наполнителя(ей).

Таким образом, указанный пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в форме мини-таблетки с оболочкой, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль;

материал сердцевины, и материал сердцевины содержит один или несколько компонентов из числа связующего(их) вещества, разрыхлителя(ей), глиданта(ов), рН-модификатора(ов) и/или наполнителя(ей); и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия; предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из группы, включающей или состоящей из сополимеров (метакриловая кислота)-(метил-метакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(этилакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метилакрилат)-(метилметакрилат)-(метакриловая кислота), сукцината ацетата гипромеллозы (HPMCAS),

фталата гипромеллозы, фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака и смесей двух или нескольких указанных полимеров кишечнорастворимого покрытия; более предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия представляет собой сукцинат ацетата гипромеллозы, и указанный сукцинат ацетата гипромеллозы выбирают из группы, состоящей из сукцинатов ацетата гипромеллозы HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-NMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG и их смеси, предпочтительно из HPMCAS-HF, HPMCAS-NMP, более предпочтительно из HPMCAS-HF; и/или сополимер (метакриловая кислота)-(метилметакрилат) выбирают из группы, состоящей из Eudragit® L100, Eudragit® S100 и их смеси.

Предпочтительно связующее вещество выбирают из группы, состоящей из сахара, сахарозы, полисахаридов, ксантановой камеди, гуаровой камеди, каррагенана, крахмалов, полученных из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, предварительно агглютинированного (модифицированного) крахмала, полученного из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, гликолята натрия-крахмала, натуральных камедей, аравийской камеди, желатина, трагаканта, производных морских водорослей, альгиновой кислоты, альгината натрия, альгината кальция аммония, целлюлозы, производных целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, L-гидроксипропилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинил-пирролидона, такого как повидон K25, и их смесей.

Более предпочтительно связующим веществом является гидроксипропилцеллюлоза, L-гидроксипропилцеллюлоза, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза или поливинилпирролидон, такой как повидон K25. Наиболее предпочтительно связующим веществом является низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза или повидон K25.

Таким образом, указанный пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в форме мини-таблетки с оболочкой, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль;

материал сердцевины, и материал сердцевины содержит один или несколько компонентов из числа связующего(их) вещества, разрыхлителя(ей), глиданта(ов), pH-модификатора(ов) и/или наполнителя(ей); и

связующим веществом является гидроксипропилцеллюлоза, L-гидроксипропилцеллюлоза, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза или поливинилпирролидон, такой как повидон K25, наиболее предпочтительно связующее

вещество представляет собой низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу или повидон К25; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечно-растворимого покрытия.

Гидроксипропилцеллюлоза представляет собой частично замещенный поли(гидроксипропиловый) эфир целлюлозы. Она может содержать не более чем 0,6% диоксида кремния или другого подходящего средства против слеживания. Гидроксипропилцеллюлоза коммерчески доступна в ряде различных сортов, которые имеют разные вязкости растворов. Молекулярная масса лежит в интервале 50000-1250000. Гидроксипропилцеллюлоза отчасти представляет собой О-(2-гидроксипропилированную) целлюлозу. Она содержит от 53,4 до 80,5% гидроксипропокси-групп из расчета на высушенное вещество. Средняя степень полимеризации лежит в интервале от 200 до 300. Молярная степень замещения составляет около 4.

**«Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза»** (L-НРС или LHPC) представляет собой низкозамещенный поли(гидроксипропиловый) эфир целлюлозы. Она коммерчески доступна в ряде различных сортов, которые имеют разные размеры частиц и разные уровни замещения.

Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза содержит от 5 до 16% гидроксипропокси-групп в пересчете на высушенное вещество. Молярная степень замещения составляет <1. В частности, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза представляет собой низкозамещенную О-(2-гидроксипропилированную) целлюлозу, содержит гидроксипропокси-группы ( $-OCH_2CHONCH_3$ ) в интервале от 5 до 16% масс., предпочтительно от 7 до 13% масс. в пересчете на сухую основу. Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза имеет средний размер частиц от 15 до 65 мкм, предпочтительно 25 до 60 мкм, более предпочтительно 25 до 60 мкм.

**«Повидон»** используют как синоним для поливинилпирролидона (PVP). Поливинилпирролидон состоит из линейных полимеров 1-этенилпирролидин-2-она. Различные типы поливинилпирролидона отличаются по вязкости их растворов, выражаемую значением К. Поливинилпирролидон находится в виде порошка или чешуек от белого до желтовато-белого цвета и легко растворяется в воде. Значение К представляет собой общую классификацию в промышленности пластмасс и непосредственно связано со средней молекулярной массой полимера. Это позволяет косвенно определять по значению К степень полимеризации и, следовательно, длину цепи. Коммерчески доступны повидон К25, повидон К30 или повидон К90. Предпочтительно в качестве связующего вещества используют повидон К25. Приблизительная средняя молекулярная масса повидона К25 составляет 30000 г/моль (Да), в интервале между 28000 и 34000 г/моль (Да).

Предпочтительно рН-модификатор выбирают из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, щавелевой кислоты, малоновой кислоты, янтарной кислоты,

глутаровой кислоты, винной кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, адипиновой кислоты, глутаминовой кислоты, лимонной кислоты и гидроцитрата натрия, более предпочтительно из адипиновой кислоты.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения, таким образом, относится к пероральному препарату, в котором в случае частиц в форме мини-таблетки с оболочкой материал сердцевины содержит один или несколько компонентов из числа связующего(их) вещества, разрыхлителя(ей), глиданта(ов), рН-модификатора(ов) и/или наполнителя(ей), где

связующее вещество представляет собой низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу или гидроксипропилцеллюлозу;

разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия;

глидант представляет собой тальк;

рН-модификатор представляет собой адипиновую кислоту; и/или

наполнитель представляет собой маннитол.

Таким образом, указанный пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в форме мини-таблетки с оболочкой, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль;

материал сердцевины, и материал сердцевины содержит один или несколько компонентов из числа связующего(их) вещества, разрыхлителя(ей), глидантов, рН-модификаторов, поверхностно-активных веществ и/или наполнителей;

где связующее вещество представляет собой низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу или гидроксипропилцеллюлозу;

разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия;

глидант представляет собой тальк;

рН-модификатор представляет собой адипиновую кислоту; и/или

наполнитель представляет собой маннитол; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия.

Предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из группы, включающей или состоящей из сополимеров (метакриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(этилакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метилакрилат)-(метилметакрилат)-(метакриловая кислота), сукцината ацетата гипромеллозы (HPMCAS),



фталата гипромеллозы, фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака и смесей двух или нескольких указанных полимеров кишечнорастворимого покрытия; предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из группы, включающей или состоящей из сукцината ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, сополимеров (метакриловая кислота)-(метил-метакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(этилакрилат), сополимеров (метилакрилат)-(метилметакрилат)-(метакриловая кислота), фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака и смеси двух или нескольких указанных полимеров кишечнорастворимого покрытия.

Более предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия представляет собой сукцинат ацетата гипромеллозы, и указанный сукцинат ацетата гипромеллозы выбирают из группы, состоящей из сукцинатов ацетата гипромеллозы HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG и их смеси, предпочтительно из HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP, более предпочтительно из HPMCAS-HF; и/или сополимер (метакриловая кислота)-(метилметакрилат) выбирают из группы, состоящей из Eudragit® L100, Eudragit® S100 и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к пероральному препарату, где, по меньшей мере, один слой покрытия дополнительно содержит, по меньшей мере, один буферный агент, пластификатор и/или глидант.

Таким образом, указанный пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в форме мини-таблетки с оболочкой, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль;

материал сердцевины и полимер кишечнорастворимого покрытия;

материал сердцевины, содержит или состоит, по меньшей мере, из одного буферного агента, пластификатора и/или глиданта;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия.

Предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из группы, включающей или состоящей из сополимеров (метакриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(этилакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метилакрилат)-(метилметакрилат)-(метакриловая кислота), сукцината ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP),

шеллака и смесей двух или нескольких указанных полимеров кишечнорастворимого покрытия; и

более предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из группы, включающей или состоящей из сукцината ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, сополимеров (метакриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(этилакрилат), сополимеров (метилакрилат)-(метилметакрилат)-(метакриловая кислота), фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака и смесей двух или нескольких указанных полимеров кишечнорастворимого покрытия.

Сукцинат ацетата гипромеллозы предпочтительно выбирают из группы, состоящей из сукцинатов ацетата гипромеллозы HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG и их смеси, предпочтительно из HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP, более предпочтительно из HPMCAS-HF; и/или сополимер (метакриловая кислота)-(метилметакрилат) выбирают из группы, состоящей из Eudragit® L100, Eudragit® S100 и их смеси.

Таким образом, указанный пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в такой форме, что указанный пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в форме мини-таблетки с оболочкой, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль;

материал сердцевины, и материал сердцевины содержит один или несколько компонентов из числа связующего(их) вещества, разрыхлителя(ей), глидантов и/или наполнителей; где

связующее вещество представляет собой низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или их смесь;

разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия;

глидант представляет собой тальк, диоксид кремния или их смесь;

pH-модификатор представляет собой адипиновую кислоту; и/или

наполнитель представляет собой маннитол; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, по меньшей мере, одного буферного агента, пластификатора и/или глиданта; предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из группы, включающей или

состоящей из сополимеров (метакриловая кислота)-(метил-метакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(этилакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метилакрилат)-(метил-метакрилат)-(метакриловая кислота), сукцинат ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака и смесей двух или нескольких указанных полимеров кишечнорастворимого покрытия.

Сукцинат ацетата гипромеллозы предпочтительно выбирают из группы, состоящей из сукцинатов ацетата гипромеллозы HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG и их смеси, предпочтительно из HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP, более предпочтительно из HPMCAS-HF; и/или сополимер (метакриловая кислота)-(метилметакрилат) выбирают из группы, состоящей из Eudragit® L100, Eudragit® S100 и их смеси.

Предпочтительно буферным агентом является гидрокарбонат аммония; пластификатор представляет собой триэтилцитрат; и/или глидант представляет собой тальк.

Таким образом, указанный пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в форме мини-таблетки с оболочкой, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль;

материал сердцевины, и материал сердцевины содержит один или несколько компонентов из числа связующего(их) вещества, разрыхлителя(ей), глиданта(ов) и/или наполнителя(ей);

где связующее вещество представляет собой низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или их смесь;

разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия;

глидант представляет собой тальк, диоксид кремния или их смесь;

pH-модификатор представляет собой адипиновую кислоту; и/или

наполнитель представляет собой маннитол; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, по меньшей мере, одного буферного агента, пластификатора и/или глиданта;

предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из группы, включающей или состоящей из сополимеров (метакриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (метакриловая

кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(этилакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метилакрилат)-(метилметакрилат)-(метакриловая кислота), сукцината ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака и смесей двух или нескольких указанных полимеров кишечнорастворимого покрытия.

Сукцинат ацетата гипромеллозы предпочтительно выбирают из группы, состоящей из сукцинатов ацетата гипромеллозы HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG и их смеси, предпочтительно из HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP, более предпочтительно из HPMCAS-HF; и/или сополимер (метакриловая кислота)-(метилметакрилат) выбирают из группы, состоящей из Eudragit® L100, Eudragit® S100 и их смеси.

Таким образом, указанный пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в форме мини-таблетки с оболочкой, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль;

материал сердцевины, и материал сердцевины содержит один или несколько компонентов из числа связующего(их) вещества, разрыхлителя(ей), глидантов рН-модификаторов и/или наполнителей;

где связующее вещество представляет собой низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу или гидроксипропилцеллюлозу;

разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия;

глидант представляет собой тальк; диоксид кремния или их смесь;

рН-модификатор представляет собой адипиновую кислоту; и/или

наполнитель представляет собой маннитол; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, по меньшей мере, одного буферного агента, пластификатора и/или глиданта;

буферный агент представляет собой гидрокарбонат аммония;

пластификатор представляет собой триэтилцитрат; и/или

глидант представляет собой тальк, диоксид кремния или их смесь;

предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из группы, включающей или состоящей из сополимеров (метакриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(этилакрилат),

сополимеров (акриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метилакрилат)-(метилметакрилат)-(метакриловая кислота), сукцинат ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака и смесей двух или нескольких указанных полимеров кишечнорастворимого покрытия.

Сукцинат ацетата гипромеллозы предпочтительно выбирают из группы, состоящей из сукцинатов ацетата гипромеллозы HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG и их смеси, предпочтительно из HPMCAS-HF, HPMCAS-HMP, более предпочтительно из HPMCAS-HF; и/или сополимер (метакриловая кислота)-(метилметакрилат) выбирают из группы, состоящей из Eudragit® L100, Eudragit® S100 и их смеси.

Предпочтительно изобретение относится к пероральному препарату, описанному выше, в котором каждая частица содержит:

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли;

от 50 до 90% масс. материала сердцевины, содержащей или состоящей из связующего вещества, разрыхлителя, глиданта, pH-модификатора и/или наполнителя; и

от 1 до 10% масс. полимера кишечнорастворимого покрытия.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к пероральному препарату, описанному выше, в котором каждая частица в форме мини-таблетки с оболочкой содержит:

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли;

от 50 до 90% масс. материала сердцевины, содержащей или состоящей из связующего вещества, разрыхлителя, глиданта, pH-модификатора и/или наполнителя; и

от 1 до 10% масс. полимера кишечнорастворимого покрытия.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретение относится к пероральному препарату, описанному выше, в котором каждая частица содержит или состоит из:

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 1 до 10% масс. HPMCAS;

от 15 до 30% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы;

от 1 до 10% гидроксипропилцеллюлозы;

от 15 до 30% масс. кроскармеллозы натрия;

от 15 до 30% масс. маннитола;

от 0,1 до 3,0% масс. триэтилцитрата;

от 0 до 1,0% масс. гидрокарбоната аммония;  
от 5 до 10% масс. талька, диоксида кремния или их смеси;  
необязательно от 5,0 до 10,0% масс. адипиновой кислоты.

Предпочтительно изобретение относится к пероральному препарату, описанному выше, в котором каждая частица в форме мини-таблетки с оболочкой содержит или состоит из:

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

материала сердцевины, содержащего:

от 15 до 30% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы;

от 1 до 10% гидроксипропилцеллюлозы;

от 15 до 30% масс. кроскармеллозы натрия;

от 15 до 30% масс. маннитола;

и необязательно

от 5,0 до 10,0% масс. адипиновой кислоты;

по меньшей мере, одного слоя покрытия, содержащего:

от 1 до 10% масс. HPMCAS;

от 0 до 1,0% масс. гидрокарбоната аммония;

от 0,1 до 3,0% масс. триэтилцитрата; и

от 5 до 10% масс. талька, диоксида кремния или их смеси.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретение относится к пероральному препарату, описанному выше, в котором каждая частица содержит или состоит из:

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 1 до 10% масс. Eudragit® L100/S100; предпочтительно от 1 до 10% Eudragit® L100 и от 0 до 5% масс. Eudragit® S100;

от 15 до 30% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы;

от 1 до 10% гидроксипропилцеллюлозы;

от 15 до 30% масс. кроскармеллозы натрия;

от 15 до 30% масс. маннитола;

от 0,1 до 3,0% масс. триэтилцитрата;

от 3 до 10% масс. талька, диоксида кремния или их смеси;

и необязательно

от 5,0 до 10,0% масс. адипиновой кислоты.

Предпочтительно изобретение относится к пероральному препарату, описанному выше, в котором каждая частица в форме мини-таблетки с оболочкой содержит или состоит из:

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

материала сердцевины, содержащего:

от 20 до 30% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы;

от 1 до 10% гидроксипропилцеллюлозы;

от 20 до 30% масс. кроскармеллозы натрия;

от 20 до 30% масс. маннитола;

необязательно

от 5,0 до 10,0% масс. адипиновой кислоты;

по меньшей мере, одного слоя покрытия, содержащего:

от 15 до 25% масс. Eudragit® L100/S100, предпочтительно от 1 до 10% Eudragit® L100 и от 0 до 5% масс. Eudragit® S100;

от 0,1 до 3,0% масс. триэтилцитрата; и/или

от 3 до 10% масс. талька, диоксида кремния или их смеси.

Более предпочтительно настоящее изобретение относится к пероральному препарату, описанному выше, в котором каждая частица находится в форме мини-таблетки с оболочкой и

каждая частица состоит из:

от 8 до 12% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 3 до 8% масс. HPMCAS; или от 3 до 8% масс. Eudragit® L100/S100;

от 20 до 26% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы;

от 2 до 4% масс. гидроксипропилцеллюлозы;

от 20 до 26% масс. кроскармеллозы натрия;

от 20 до 26% масс. маннитола;

от 0,1 до 1,0% масс. триэтилцитрата;

0,01 до 1,0% масс. гидрокарбоната аммония;

от 4 до 8% масс. талька; и

от 0,5 до 1,5% масс. диоксида кремния,

и необязательно

от 5 до 10% масс. адипиновой кислоты.

Более предпочтительно изобретение относится к пероральному препарату, описанному выше, в котором каждая частица находится в форме мини-таблетки с оболочкой и

каждая частица состоит из:

от 8 до 12% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

материала сердцевины, содержащего:

от 20 до 26% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы;

от 2 до 4% масс. гидроксипропилцеллюлозы;

от 20 до 26% масс. кроскармеллозы натрия;

от 20 до 26% масс. маннитола;

необязательно

от 5 до 10% масс. адипиновой кислоты;

по меньшей мере, одного слоя покрытия, содержащего:

от 3 до 8% масс. HPMCAS; или от 3 до 8% масс. Eudragit® L100/S100;

от 0,1 до 1,0% масс. триэтилцитрата;

от 0,01 до 1,0% масс. гидрокарбоната аммония;

от 4 до 8% масс. талька; и

от 0,5 до 1,5% масс. диоксида кремния.

Еще более предпочтительно настоящее изобретение относится к пероральному препарату, описанному выше, в котором каждая частица находится в форме мини-таблетки с оболочкой и

каждая частица состоит из:

от 8 до 12% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 3 до 6% масс. HPMCAS;

от 20 до 26% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы;

от 2 до 4% масс. гидроксипропилцеллюлозы;

от 20 до 26% масс. кроскармеллозы натрия;

от 20 до 26% масс. маннитола;

от 0,1 до 1,0% масс. триэтилцитрата;

от 0,01 до 0,5% масс. гидрокарбоната аммония;

от 4 до 8% масс. талька;

от 0,5 до 1,5% масс. диоксида кремния,

и необязательно

от 6 до 10% масс. адипиновой кислоты;

и

каждая частица состоит из:

от 8 до 12% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 3 до 6% масс. Eudragit® L100;

от 0,1 до 1,5% масс. Eudragit® S100;

от 20 до 26% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы;

от 2 до 4% масс. гидроксипропилцеллюлозы;



от 20 до 26% масс. кроскармеллозы натрия;  
от 20 до 26% масс. маннитола;  
от 0,1 до 1,0% масс. триэтилцитрата;  
от 4 до 8% масс. талька;  
от 0,5 до 1,5% масс. диоксида кремния,  
и необязательно от 6 до 10% масс. адипиновой кислоты.

Еще более предпочтительно настоящее изобретение относится к пероральному препарату, описанному выше, в котором каждая частица находится в форме мини-таблетки с оболочкой и

каждая частица состоит из:

от 8 до 12% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

материала сердцевины, содержащего:

от 20 до 26% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы;  
от 2 до 4% масс. гидроксипропилцеллюлозы;  
от 20 до 26% масс. кроскармеллозы натрия;  
от 20 до 26% масс. маннитола;

необязательно

от 6 до 10% масс. адипиновой кислоты; и  
по меньшей мере, одного слоя покрытия, содержащего:

от 3 до 6% масс. HPMCAS;  
от 0,1 до 1,0% масс. триэтилцитрата;  
от 0,01 до 0,5% масс. гидрокарбоната аммония;  
от 4 до 8% масс. талька;  
от 0,5 до 1,5% масс. диоксида кремния;

или

каждая частица состоит из:

от 8 до 12% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

материала сердцевины, содержащего:

от 20 до 26% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы;  
от 2 до 4% масс. гидроксипропилцеллюлозы;  
от 20 до 26% масс. кроскармеллозы натрия;  
от 20 до 26% масс. маннитола;

необязательно

от 6 до 10% масс. адипиновой кислоты; и  
по меньшей мере, одного слоя покрытия, содержащего:

от 3 до 6% масс. Eudragit® L100;

от 0,1 до 1,5% масс. Eudragit® S100;

от 0,1 до 1,0% масс. триэтилцитрата;

от 4 до 8% масс. талька;

0,5 до 1,5% масс. диоксида кремния.

Наиболее предпочтительно настоящее изобретение относится к пероральному препарату, описанному выше, в котором каждая частица находится в форме мини-таблетки с оболочкой и

каждая частица состоит из:

9,22% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

4,06% масс. НРМСАС;

22,12% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы;

2,77% масс. гидроксипропилцеллюлозы;

23,04% масс. кроскармеллозы натрия;

23,04% масс. маннитола;

0,64% масс. триэтилцитрата;

8,3% масс. адипиновой кислоты;

0,07% масс. гидрокарбоната аммония;

5,83% масс. талька; и

0,92% масс. диоксида кремния;

или

каждая частица состоит из:

10,05% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

4,42% масс. НРМСАС;

24,12% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы;

3,02% масс. гидроксипропилцеллюлозы;

25,13% масс. кроскармеллозы натрия;

25,13% масс. маннитола;

0,69% масс. триэтилцитрата;

0,08% масс. гидрокарбоната аммония;

6,35% масс. талька; и

1,01% масс. диоксида кремния;

или

каждая частица состоит из:

9,22% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

3,74% масс. Eudragit® L100;  
 0,66% масс. Eudragit® S100;  
 22,12% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы;  
 2,76% масс. гидроксипропилцеллюлозы;  
 23,04% масс. кроскармеллозы натрия;  
 23,04% масс. маннитола;  
 0,43% масс. триэтилцитрата;  
 8,29% масс. адипиновой кислоты;  
 5,76% масс. талька; и  
 0,92% масс. диоксида кремния;

или

каждая частица состоит из:

10,05% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

4,08% масс. Eudragit® L100;  
 0,72% масс. Eudragit® S100;  
 24,12% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы;  
 3,02% масс. гидроксипропилцеллюлозы;  
 25,13% масс. кроскармеллозы натрия;  
 25,13% масс. маннитола;  
 0,47% масс. триэтилцитрата;  
 6,28% масс. талька; и  
 1,01% масс. диоксида кремния.

В другом аспекте пероральный препарат по настоящему изобретению содержит материал сердцевины в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы, предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы.

Следовательно, в некоторых вариантах изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащему или состоящему из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер или покрытых оболочкой мини-капсул, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль;

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного

крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия.

Предпочтительно материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из микрокристаллической целлюлозы.

Предпочтительно полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из группы, включающей или состоящей из сополимеров (метакриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(этилакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метилакрилат)-(метилметакрилат)-(метакриловая кислота), сукцинат ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака и смесей двух или нескольких указанных полимеров кишечнорастворимого покрытия.

Сукцинат ацетата гипромеллозы предпочитают выбирать из группы, состоящей из сукцинатов ацетата гипромеллозы HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-NMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG и их смеси, предпочтительно из HPMCAS-HF, HPMCAS-NMP, более предпочтительно из HPMCAS-HF; и/или сополимер (метакриловая кислота)-(метилметакрилат) выбирают из группы, состоящей из Eudragit® L100, Eudragit® S100 и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к пероральному препарату, в котором, когда частицы находятся в форме покрытой оболочкой гранулы, покрытой оболочкой пеллеты, покрытой оболочкой микросферы или покрытой оболочкой мини-капсулы, материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы, предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к пероральному препарату, в котором, когда частицы находятся в форме покрытой оболочкой гранулы, покрытой оболочкой пеллеты, покрытой оболочкой микросферы или покрытой оболочкой мини-капсулы, материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы, предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы; и

где сердцевина пеллеты покрыта (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил-амино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноатом, его энантиомером, сольватом, гидратом или фармацевтически приемлемой солью, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из

связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей).

В некоторых вариантах осуществления в пероральном препарате, описанном выше, полимер кишечнорастворимого покрытия находится в наружном слое или образует наружный слой покрытия, охватывающий материал сердцевины. Таким образом, настоящее изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащему или состоящему из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер или покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль;

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксидов кремния и микрокристаллической целлюлозы; предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, и полимер кишечнорастворимого покрытия находится в наружном слое или образует наружный слой покрытия, охватывающий материал сердцевины.

Пероральный препарат, содержащий материал сердцевины в форме сердцевины пеллеты, как описано выше, может также содержать, по меньшей мере, одно/один связующее вещество, краситель, глидант, поверхностно-активное вещество и/или наполнитель.

Таким образом, в некоторых вариантах настоящее изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащему или состоящему из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей);

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме

сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия.

Предпочтительно материал сердцевины находится в форме сердцевин пеллеты, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, более предпочтительно Cellets.

Cellets представляют собой высокосферические сердцевин пеллет, содержащие 100% микрокристаллической целлюлозы. Размер сердцевин пеллет из микрокристаллической целлюлозы может лежать в интервале от 100 до 200 мкм (Cellets 100), от 200 до 355 мкм (Cellets 200), от 350 до 500 мкм (Cellets 350), от 500 до 710 мкм (Cellets 500), от 700 до 1000 мкм (Cellets 700) и от 1000 до 14000 мкм (Cellets 1000). Более предпочтительно размер пеллет из микрокристаллической целлюлозы лежит в интервале от 200 до 710 мкм (Cellets 200, 350, 500), еще более предпочтительно от 350 до 710 мкм (Cellet 350, 500) и наиболее предпочтительно от 500 до 710 мкм (Cellet 500).

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к пероральному препарату, в котором материал сердцевин находится в форме сердцевин пеллеты, как описано выше, а размер сердцевин пеллеты находится в интервале от 100 до 14000 мкм.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к пероральному препарату, в котором материал сердцевин находится в форме сердцевин пеллеты, как описано выше, сердцевина пеллеты состоит из микрокристаллической целлюлозы, и размер сердцевин пеллеты находится в интервале от 500 до 710 мкм (Cellet 500).

В контексте данного документа краситель выбирают из диоксида титана, оксида железа(III), оксида железа(II, III), гидратированного оксида железа, моногидрата лактозы, карнаубского воска и их смеси.

В контексте данного документа поверхностно-активное вещество предпочтительно представляет собой анионные поверхностно-активные вещества, и эти поверхностно-активные вещества содержат анионные функциональные группы, такие как сульфат, сульфонат, фосфат и карбоксилат. Предпочтительно анионные поверхностно-активные вещества включают, но без ограничения ими, лаурилсульфат аммония, додецилсульфат натрия (лаурилсульфат натрия), лауретсульфат натрия и миретсульфат натрия, предпочтительно додецилсульфат натрия.

Предпочтителен пероральный препарат, в котором материал сердцевин находится в форме сердцевин пеллеты, как описано выше, и указанный пероральный препарат также содержит, по меньшей мере, один компонент из числа связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей); где

связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон (повидон);

поверхностно-активное вещество представляет собой додецил-сульфат натрия;

и/или

наполнитель представляет собой моногидрат лактозы.

Таким образом, настоящее изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащему или состоящему из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей); где

связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон (повидон);

поверхностно-активное вещество представляет собой додецил-сульфат натрия;

и/или

наполнитель представляет собой моногидрат лактозы;

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечно-растворимого покрытия.

Повидон K25, повидон K30 или повидон K90 коммерчески доступны, а в качестве связующего вещества предпочтительно используют повидон K25. Приблизительная средняя молекулярная масса повидона K25 составляет 30000 г/моль (Да), между 28000 до 34000 г/моль (Да).

В пероральном препарате, содержащем материал сердцевины в форме сердцевины пеллеты, как описано в документе, слой, содержащий полимер кишечнорастворимого покрытия, может также содержать, по меньшей мере, один буферный агент, пластификатор и/или глидант.

Таким образом, в некоторых вариантах настоящее изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащему или состоящему из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-

иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей);

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечно-растворимого покрытия, и слой, содержащий полимер кишечно-растворимого покрытия, также содержит, по меньшей мере, один буферный агент, пластификатор и/или глидант.

Предпочтительно буферный агент представляет собой гидрокарбонат аммония;

пластификатор представляет собой триэтилцитрат; и/или

глидант представляет собой тальк.

В некоторых вариантах пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей); где

связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон (повидон);

поверхностно-активное вещество представляет собой додецил-сульфат натрия;

и/или

наполнитель представляет собой моногидрат лактозы;

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечно-растворимого покрытия, и слой, содержащий полимер кишечно-растворимого покрытия, также содержит, по меньшей мере, один буферный агент, пластификатор и/или глидант.



В некоторых вариантах осуществления пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей); где

связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон (повидон);

краситель выбирают из диоксида титана, оксида железа(III), оксида железа(II, III), гидратированного оксида железа, моногидрата лактозы, карнаубского воска и их смеси;

поверхностно-активное вещество представляет собой додецил-сульфат натрия; и/или

наполнитель представляет собой моногидрат лактозы;

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы; и

полимер кишечнорастворимого покрытия,

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, и слой, содержащий полимер кишечнорастворимого покрытия также содержит, по меньшей мере, один буферный агент, пластификатор и/или глидант; где

буферный агент представляет собой гидрокарбонат аммония;

пластификатор представляет собой триэтилцитрат; и/или

глидант представляет собой тальк.

Предпочтительно пероральный препарат, в котором материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, как описано выше, содержит связующее(ие) вещество(а), краситель(и), поверхностно-активное(ые) вещество(а), наполнитель(и), буферный(е) агент(ы), пластификатор(ы) и/или глидант(ы); и

связующее вещество представляет собой повидон K25;

краситель выбирают из диоксида титана, оксида железа(III), оксида железа(II, III), гидратированного оксида железа, моногидрата лактозы, карнаубского воска и их смеси;

наполнитель представляет собой моногидрат лактозы;

буферный агент представляет собой гидрокарбонат аммония;

пластификатор представляет собой триэтилцитрат; и/или

глидант представляет собой тальк.

Таким образом, в некоторых вариантах пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей); где

связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон (повидон);

краситель выбирают из диоксида титана, оксида железа(III), оксида железа(II, III), гидратированного оксида железа, моногидрата лактозы, карнаубского воска и их смеси;

поверхностно-активное вещество представляет собой додецил-сульфат натрия; и/или

наполнитель представляет собой моногидрат лактозы;

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечно-растворимого покрытия, и слой, содержащий полимер кишечно-растворимого покрытия, также содержит, по меньшей мере, один буферный агент, пластификатор и/или глидант; где

буферный агент представляет собой гидрокарбонат аммония;

пластификатор представляет собой триэтилцитрат; и/или

глидант представляет собой тальк.

В некоторых вариантах пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы, предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы;

по меньшей мере, один слой, содержащий или состоящий из:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I) или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей); и

по меньшей мере, один слой, содержащий или состоящий из полимера кишечнорастворимого покрытия;

по меньшей мере, один буферный агент, пластификатор и/или глидант;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия.

В некоторых вариантах осуществления пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы, предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы;

по меньшей мере, один слой, содержащий или состоящий из:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей); где

связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон (повидон);

краситель выбирают из диоксида титана, оксида железа(III), оксида железа(II, III), гидратированного оксида железа, моногидрата лактозы, карнаубского воска и их смеси;

поверхностно-активное вещество представляет собой додецил-сульфат натрия; и/или

наполнитель представляет собой моногидрат лактозы;

где материал сердцевины покрыт указанным, по меньшей мере, одним слоем;

по меньшей мере, один слой, содержащий или состоящий из полимера кишечнорастворимого покрытия, по меньшей мере, одного буферного агента, пластификатора и/или глиданта; где

буферный агент представляет собой гидрокарбонат аммония;

пластификатор представляет собой триэтилцитрат; и/или

глидант представляет собой тальк;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к пероральному препарату,

упомянутому выше, в котором каждая частица покрыта дополнительно слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения.

Следовательно, в некоторых вариантах осуществления изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащему или состоящему из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер или покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль;

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, и дополнительно покрыта слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения.

Полимер замедленного высвобождения может быть вначале нанесен под слой покрытия, содержащий или состоящий из полимера кишечнорастворимого покрытия; или полимер замедленного высвобождения может быть нанесен на слой покрытия, содержащий или состоящий из полимера кишечнорастворимого покрытия.

Предпочтительно полимер замедленного высвобождения выбирают из гипромеллоза (HPMC), этилцеллюлозы, сополимеров аммонийно-метакрилата, таких как Eudragit® RL100, Eudragit® RS100, Eudragit® RL12.5, Eudragit® RS12.5 и их смеси.

В случае, когда полимером замедленного высвобождения является этилцеллюлоза, необязательно в качестве пластификатора дополнительно вводят полиэтиленгликоль (PEG), предпочтительно Macrogol® 6000.

Гипромеллоза (HPMC) может быть вначале нанесена под слой покрытия, содержащий или состоящий из полимера кишечнорастворимого покрытия. Этилцеллюлоза, Eudragit® RL100, Eudragit® RS100, Eudragit® RL12.5, Eudragit® RS12.5 могут быть позднее нанесены на слой покрытия, содержащий или состоящий из полимера кишечнорастворимого покрытия.

В случае, когда полимером замедленного высвобождения является этилцеллюлоза, необязательно в качестве пластификатора дополнительно вводят полиэтиленгликоль (PEG), предпочтительно Macrogol® 6000.

Сополимеры аммонийметакрилата, такие как Eudragit® RL100 и Eudragit® RS100,

могут быть пригодны для использования в препаратах с модифицированным высвобождением по изобретению. Эти полимеры нерастворимы в чистой воде, разбавленных кислотах, буферных растворах или пищеварительных соках во всем интервале физиологических значений pH. Полимеры набухают в воде и пищеварительных соках независимо от pH. В набухом состоянии они становятся проницаемыми для воды и для растворенных активных агентов. Проницаемость полимеров зависит от соотношения в полимере групп этилакрилата (EA), метилметакрилата (MMA) и хлорида триметиламмониевого метакрилата (TAMCl). Такие полимеры, имеющие отношения EA:MMA:TAMCl 1:2:0,2 (Eudragit® RL100) более проницаемы, чем полимеры с соотношениями 1:2:0,1 (Eudragit® RS100). Полимеры Eudragit® RL100 являются нерастворимыми полимерами с высокой проницаемостью. Полимеры Eudragit® RS100 представляют собой нерастворимые пленки с низкой проницаемостью.

Сополимеры аммониевого метакрилата могут быть получены в любом желаемом соотношении, и это соотношение можно модифицировать, чтобы модифицировать скорость высвобождения лекарственного средства. Например, может быть использовано отношение (Eudragit® RS100):(Eudragit® RL100) 90:10. С другой стороны, отношение (Eudragit® RS100):(Eudragit® RL100) может быть приблизительно от 100:0 до 80:20, или приблизительно от 100:0 до 90:10, или любым соотношением между ними. В таких препаратах менее проницаемый полимер Eudragit® RS100 будет обычно содержать основную часть полимерного материала с более проницаемым RL, обеспечивая и создавая просветы, через которые растворенные вещества могут поступать в сердцевину, а растворенные фармацевтические активные ингредиенты могут выходить контролируемым образом.

Сополимеры аммониевого метакрилата в полимерном материале могут быть объединены с сополимерами метакриловой кислоты для достижения желаемой отсрочки высвобождения лекарства. Могут быть использованы соотношения аммониевого метакрилатного сополимера (например, Eudragit® RS100) и сополимера метакриловой кислоты в интервале приблизительно от 99:1 до 20:80. Кроме того, два типа полимеров могут быть объединены в одном и том же полимерном материале или могут быть предоставлены в виде отдельных покрытий, нанесенных на сердцевину.

Eudragit® RL12.5 и Eudragit® RL100 представляют собой сополимеры аммониевого метакрилата (Тип А, поли[этилпропеноат-со-метил-2-метилпроп-2-еноат-со-*N,N,N*-триметил-2-[(2-метилпроп-2-еноил)окси]этан-1-аммонийхлорид]) со средней относительной молекулярной массой приблизительно 150000. Отношение этилакрилатных групп к метилметакрилатным группам и к аммониевому метакрилатным группам составляет приблизительно 1:2:0,2.

Eudragit® RS12.5 и Eudragit® RS100 представляют собой сополимеры аммониевого метакрилата (Тип В, поли[этилпропеноат-со-метил-2-метилпроп-2-еноат-со-*N,N,N*-триметил-2-[(2-метилпроп-2-еноил)окси]этан-1-аммонийхлорид]) со средней относительной молекулярной массой приблизительно 150000. Отношение

этилакрилатных групп к метилметакрилатным группам и к аммониметакрилатным группам составляет приблизительно 1:2:0,1.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащему или состоящему из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей);

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, и дополнительно покрыта слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащему или состоящему из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей);

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица вначале покрыта слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения, и впоследствии дополнительно покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия.

В некоторых вариантах пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы, предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы;

по меньшей мере, один слой, содержащий или состоящий из:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I) или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей);

слой покрытия, содержащий или состоящий из полимера замедленного высвобождения; и,

по меньшей мере, один слой, содержащий или состоящий из полимера кишечнорастворимого покрытия, по меньшей мере, одного буферного агента, пластификатора и/или глиданта;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия;

где каждый материал сердцевины вначале покрыт слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения, и затем дополнительно покрыт, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащему или состоящему из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей),

глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей); где  
 связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон (повидон);  
 поверхностно-активное вещество представляет собой додецил-сульфат натрия;  
 и/или

наполнитель представляет собой моногидрат лактозы;

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме  
 сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного  
 крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической  
 целлюлозы; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия,  
 содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, и  
 дополнительно покрыта слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера  
 замедленного высвобождения.

В некоторых вариантах пероральный препарат, выполненный с возможностью  
 селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего,  
 содержит или состоит из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой  
 пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме  
 сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного  
 крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической  
 целлюлозы, предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы;

по меньшей мере, один слой, содержащий или состоящий из:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-  
 иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I) или  
 его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, вместе, по  
 меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей),  
 глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей); где

связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон (повидон);

поверхностно-активное вещество представляет собой додецил-сульфат натрия;

и/или

наполнитель представляет собой моногидрат лактозы;

слой покрытия, содержащий или состоящий из полимера замедленного  
 высвобождения; и

по меньшей мере, один слой, содержащий или состоящий из полимера  
 кишечнорастворимого покрытия, по меньшей мере, одного буферного агента,  
 пластификатора и/или глиданта;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия;



где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, и дополнительно покрыта слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения.

Предпочтительными являются пероральные препараты, где каждый материал сердцевины вначале покрыт слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения, и впоследствии дополнительно покрыт, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия; или

где каждый материал сердцевины вначале покрыт, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, и впоследствии покрыт слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащему или состоящему из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей); где

связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон (повидон);

краситель выбирают из диоксида титана, оксида железа(III), оксида железа(II, III), гидратированного оксида железа, моногидрата лактозы, карнаубского воска и их смеси;

поверхностно-активное вещество представляет собой додецил-сульфат натрия; и/или

наполнитель представляет собой моногидрат лактозы;

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы, предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, и слой, содержащий полимер кишечнорастворимого покрытия, дополнительно содержит, по меньшей мере, один буферный агент, пластификатор и/или глиданта; и

каждая частица дополнительно покрыта слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения.

В некоторых вариантах осуществления пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы, предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы;

по меньшей мере, один слой, содержащий или состоящий из:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I) или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей);

по меньшей мере, один слой, содержащий или состоящий из полимера кишечнорастворимого покрытия, по меньшей мере, одного буферного агента, пластификатора и/или глиданта;

слой покрытия, содержащий или состоящий из полимера замедленного высвобождения;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, и дополнительно покрыта слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения.

Предпочтительными являются такие пероральные препараты, где каждый материал сердцевины вначале покрыт слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения, и впоследствии дополнительно покрыт, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия; или

где каждый материал сердцевины вначале покрыт, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, и впоследствии покрыт слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащему или состоящему из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей); где

связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон (повидон);

краситель выбирают из диоксида титана, оксида железа(III), оксида железа(II, III), гидратированного оксида железа, моногидрата лактозы, карнаубского воска и их смеси;

поверхностно-активное вещество представляет собой додецил-сульфат натрия; и/или

наполнитель представляет собой моногидрат лактозы;

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечно-растворимого покрытия, и слой, содержащий полимер кишечно-растворимого покрытия, также содержит, по меньшей мере, один буферный агент, пластификатор и/или глидант, и каждая частица дополнительно покрыта слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения.

В некоторых вариантах осуществления пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы, предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы;

по меньшей мере, один слой, содержащий или состоящий из

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I) или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей),

глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей); где связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон (повидон); краситель выбирают из диоксида титана, оксида железа(III), оксида железа(II, III), гидратированного оксида железа, моногидрата лактозы, карнаубского воска и их смеси; поверхностно-активное вещество представляет собой додецил-сульфат натрия; и/или наполнитель представляет собой моногидрат лактозы; по меньшей мере, один слой, содержащий или состоящий из полимера кишечнорастворимого покрытия; по меньшей мере, один буферный агент, пластификатор и/или глидант; слой покрытия, содержащий или состоящий из полимера замедленного высвобождения; где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия; и дополнительно покрыта слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения.

Предпочтительны такие пероральные препараты, в которых каждый материал сердцевины вначале покрыт слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения, и впоследствии дополнительно покрыт, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия; или

где каждый материал сердцевины вначале покрыт, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия; и впоследствии покрыт слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащему или состоящему из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей); где связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон (повидон); краситель выбирают из диоксида титана, оксида железа(III), оксида железа(II, III), гидратированного оксида железа, моногидрата лактозы, карнаубского воска и их смеси;

поверхностно-активное вещество представляет собой додецил-сульфат натрия;  
и/или

наполнитель представляет собой моногидрат лактозы;

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, и слой, содержащий полимер кишечнорастворимого покрытия, также содержит, по меньшей мере, один буферный агент, пластификатор и/или глидант; где

буферный агент представляет собой гидрокарбонат аммония;

пластификатор представляет собой триэтилцитрат; и/или

глидант представляет собой тальк; и

каждая частица дополнительно покрыта слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения; предпочтительно полимер замедленного высвобождения выбирают из гипромеллоза (HPMC), этилцеллюлозы, сополимеров аммонийно-метакрилата, таких как Eudragit® RL100, Eudragit® RS100, Eudragit® RL12.5, Eudragit® RS12.5 и их смесь.

В случае, когда полимером замедленного высвобождения является этилцеллюлоза, необязательно в качестве пластификатора также вводят полиэтиленгликоль (PEG), предпочтительно Macrogol® 6000.

В некоторых вариантах осуществления пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарства в тонкий кишечник млекопитающего, содержит или состоит из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы, предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы;

по меньшей мере, один слой, содержащий или состоящий из:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I) или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей); где

связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон (повидон);

краситель выбирают из диоксида титана, оксида железа(III), оксида железа(II, III), гидратированного оксида железа, моногидрата лактозы, карнаубского воска и их смеси; поверхностно-активное вещество представляет собой додецил-сульфат натрия; и/или

наполнитель представляет собой моногидрат лактозы; по меньшей мере, один слой, содержащий или состоящий из полимера кишечнорастворимого покрытия;

по меньшей мере, один буферный агент, пластификатор и/или глидант; где буферный агент представляет собой гидрокарбонат аммония;

пластификатор представляет собой триэтилцитрат; и/или

глидант представляет собой тальк;

слой покрытия, содержащий или состоящий из полимера замедленного высвобождения;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, и дополнительно покрыта слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения.

Предпочтительными являются такие пероральные препараты, в которых каждый материал сердцевины вначале покрыт слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения, и впоследствии дополнительно покрыт, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия; или

где каждый материал сердцевины вначале покрыт, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия, и впоследствии покрыт слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения.

Предпочтительными являются пероральные препараты, как описано в документе, состоящие из множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул; в которых

каждая частица содержит:

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I) или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли;

от 30 до 55% масс. материала сердцевины, при этом материал сердцевины состоит из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы, предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы; и

от 15 до 30% масс. полимера кишечнорастворимого покрытия.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к пероральному препарату, выполненному с возможностью селективной доставки Соединения 1 в тонкий кишечник млекопитающего, содержащему или состоящему из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I) или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли;

от 15 до 30% масс. полимера кишечнорастворимого покрытия;

от 30 до 55% масс. материала сердцевин, при этом материал сердцевин состоит из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы, и предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы;

где каждая частица покрыта дополнительно слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения.

Предпочтительными являются пероральные препараты, как описано в документе, состоящие из множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

причем каждая частица содержит:

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I) или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли;

от 30 до 55% масс. материала сердцевин;

от 15 до 30% масс. полимера кишечнорастворимого покрытия; и

от 0,1 до 2,0% масс. полимера замедленного высвобождения.

Также предпочтительны пероральные препараты, как описано в документе, состоящие из множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул; где

материал сердцевин находится в форме сердцевин пеллеты, состоящей из микрокристаллической целлюлозы;

каждая частица содержит:

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 30 до 45% масс. сердцевин из микрокристаллической целлюлозы;

от 15 до 25% масс. HPMCAS;

от 10 до 20% масс. моногидрата лактозы;  
 от 10 до 15% масс. талька;  
 от 1,0 до 3,0% масс. триэтилцитрата;  
 0,1 до 1,0% масс. гидрокарбоната аммония; и  
 необязательно от 0,1 до 2,0% масс. додецилсульфата натрия; и/или  
 от 0,1 до 2,0% масс. НРМС.

Предпочтительны пероральные препараты, как описано в документе, состоящие из множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул; где

материал сердцевин находится в форме сердцевин пеллеты, состоящей из микрокристаллической целлюлозы;

каждая частица содержит:

от 30 до 45% масс. сердцевин из микрокристаллической целлюлозы в качестве материала сердцевин;

по меньшей мере, один слой, содержащий или состоящий из:

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 30 до 45% масс. сердцевин из микрокристаллической целлюлозы;

от 10 до 20% масс. моногидрата лактозы;

необязательно

от 0,1 до 2,0% масс. додецилсульфата натрия;

по меньшей мере, один слой покрытия, содержащий или состоящий из:

от 15 до 25% масс. НРМСАС;

от 10 до 15% масс. талька;

от 1,0 до 3,0% масс. триэтилцитрата; и

от 0,1 до 1,0% масс. гидрокарбоната аммония;

и/или

слой покрытия, содержащий или состоящий из:

от 0,1 до 2,0% масс. НРМС в качестве полимера замедленного высвобождения;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из НРМСАС; и дополнительно покрыта слоем покрытия, содержащим или состоящим из НРМС.

Предпочтительно, когда материал каждой сердцевин вначале покрывают слоем покрытия, содержащим или состоящим из НРМС, а впоследствии дополнительно покрывают, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из НРМСАС.

Предпочтительны дополнительные пероральные препараты, как описано в документе, состоящие из множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой



мини-капсул; где

материал сердцевинки находится в форме сердцевинки пеллеты, состоящей из микрокристаллической целлюлозы;

каждая частица содержит:

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 30 до 45% масс. сердцевинки из микрокристаллической целлюлозы;

от 15 до 30% масс. Eudragit® L100 и от 0 до 5% масс. Eudragit® S100;

от 10 до 20% масс. моногидрата лактозы;

от 10 до 15% масс. талька;

от 0,5 до 2,0% масс. повидона K25;

от 1,0 до 3,0% масс. триэтилцитрата; и/или

необязательно от 0,1 до 2,0% масс. этилцеллюлозы и PEG; предпочтительно PEG представляет собой Macrogol® 6000.

Предпочтительно, когда материал каждой сердцевинки вначале покрывают слоем покрытия, содержащим или состоящим из Eudragit® L100 и Eudragit® S100, и впоследствии дополнительно покрывают, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из этилцеллюлозы и PEG.

Также предпочтительны пероральные препараты, как описано в документе, состоящие из множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул; где

материал сердцевинки находится в форме сердцевинки пеллеты, состоящей из микрокристаллической целлюлозы;

каждая частица содержит:

от 30 до 45% масс. сердцевинки из микрокристаллической целлюлозы в качестве материала сердцевинки;

по меньшей мере, один слой, содержащий или состоящий из:

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 10 до 20% масс. моногидрата лактозы;

от 0,5 до 2,0% масс. повидона K25;

по меньшей мере, один слой покрытия, содержащий или состоящий из:

от 15 до 30% масс. Eudragit® L100;

от 0 до 5% масс. Eudragit® S100;

от 10 до 15% масс. талька;

от 1,0 до 3,0% масс. триэтилцитрата; и/или необязательно

слой покрытия, содержащий или состоящий из 0,1-2,0% масс. этилцеллюлозы и

PEG; предпочтительно PEG представляет собой Macrogol® 6000.

Предпочтительно, когда материал каждой сердцевинки вначале покрывают слоем покрытия, содержащим или состоящим из Eudragit® L100 и Eudragit® S100, и впоследствии дополнительно покрывают, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из этилцеллюлозы и PEG; предпочтительно PEG представляет собой Macrogol® 6000.

Также предпочтительными являются пероральные препараты, как описано в документе, состоящие из множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул; где

материал сердцевинки находится в форме сердцевинки пеллеты, состоящей из микрокристаллической целлюлозы;

каждая указанная частица состоит из:

от 7 до 12% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 37 до 41% масс. сердцевинки из микрокристаллической целлюлозы (Cellets 500);

от 15 до 19% масс. НРМСАС;

от 14 до 18% масс. моногидрата лактозы;

от 11 до 15% масс. талька;

от 0,5 до 2,0% масс. повидона К25;

от 1,0 до 3,0% масс. триэтилцитрата; и

от 0,1 до 1,0% масс. гидрокарбоната аммония;

или

указанная частица состоит из:

от 7 до 12% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 37 до 41% масс. сердцевинки из микрокристаллической целлюлозы (Cellets 500);

от 15 до 19% масс. НРМСАС;

от 12 до 16% масс. моногидрата лактозы;

от 11 до 15% масс. талька;

от 0,5 до 2,0% масс. повидона К25;

от 1,0 до 3,0% масс. триэтилцитрата;

от 0,5 до 2,0% масс. додецилсульфата натрия; и

от 0,1 до 1,0% масс. гидрокарбоната аммония;

или

указанная частица состоит из:

от 7 до 12% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-

еноата;

от 37 до 41% масс. сердцевин из микрокристаллической целлюлозы (Cellets 500);

от 15 до 19% масс. НРМСАС;

от 13 до 17% масс. моногидрата лактозы;

от 11 до 15% масс. талька;

от 0,5 до 2,0% масс. повидона К25;

от 1,0 до 3,0% масс. триэтилцитрата;

от 0,1 до 1,0% масс. гидрокарбоната аммония; и

от 0,5 до 2,0% масс. НРМС;

или

указанная частица состоит из:

от 7 до 12% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 33 до 37% масс. сердцевин из микрокристаллической целлюлозы (Cellets 500);

от 20 до 24% масс. Eudragit® L100 и от 3 до 5% масс. Eudragit® S100;

от 12 до 16% масс. моногидрата лактозы;

от 12 до 15% масс. талька; и

1,0 до 3,0% масс. триэтилцитрата;

или

указанная частица состоит из:

от 7 до 12% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 35 до 39% масс. сердцевин из микрокристаллической целлюлозы (Cellets 200);

от 23 до 27% масс. Eudragit® L100;

от 10 до 14% масс. моногидрата лактозы;

от 12 до 15% масс. талька;

от 1,0 до 3,0% масс. триэтилцитрата;

от 0,01 до 0,5% масс. этилцеллюлозы; и

от 0,01 до 0,5% масс. Macrogol® 6000.

Также предпочтительны пероральные препараты, как описано в документе, состоящие из множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул; где

материал сердцевин находится в форме сердцевин пеллеты, состоящей из микрокристаллической целлюлозы;

указанная частица состоит из:

9,80% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-

еноата;

39,19% масс. сердцевин из микрокристаллической целлюлозы (Cellets 500);

17,57% масс. НРМСАС;

15,58% масс. моногидрата лактозы;

13,11% масс. талька;

1,67% масс. повидона К25;

2,76% масс. триэтилцитрата; и

0,33% масс. гидрокарбоната аммония;

или

указанная частица состоит из:

9,80% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

39,19% масс. сердцевин из микрокристаллической целлюлозы (Cellets 500);

17,57% масс. НРМСАС;

14,40% масс. моногидрата лактозы;

13,11% масс. талька;

1,49% масс. повидона К25;

2,76% масс. триэтилцитрата;

1,35% масс. додецилсульфата натрия; и

0,33% масс. гидрокарбоната аммония;

или

указанная частица состоит из:

9,68% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

38,70% масс. сердцевин из микрокристаллической целлюлозы (Cellets 500);

17,57% масс. НРМСАС;

15,38% масс. моногидрата лактозы;

13,01% масс. талька;

1,64% масс. повидона К25;

2,76% масс. триэтилцитрата;

0,33% масс. гидрокарбоната аммония; и

0,92% масс. НРМС;

или

указанная частица состоит из:

8,89% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

34,75% масс. сердцевин из микрокристаллической целлюлозы (Cellets 500);

21,44% масс. Eudragit® L100 и 3,78% масс. Eudragit® S100;

13,81% масс. моногидрата лактозы;

13,55% масс. талька; и

2,55% масс. триэтилцитрата;

или

указанная частица состоит из:

7,93% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

37,58% масс. сердцевин из микрокристаллической целлюлозы (Cellets 500);

24,86% масс. Eudragit® L100;

12,61% масс. моногидрата лактозы;

13,01% масс. талька;

2,48% масс. триэтилцитрата;

0,12% масс. этилцеллюлозы; и

0,06% масс. Macrogol® 6000.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления в любом из заявленных пероральных препаратов, описанных в документе, полимер кишечнорастворимого покрытия растворяется при значениях pH в интервале от 5,0 до 7,5, предпочтительно от 5,0 до 7,0, более предпочтительно от 5,5 до 7,0, наиболее предпочтительно от 5,5 до 6,8.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления в любом из заявленных пероральных препаратов, описанных в документе, размер каждой частицы находится в интервале от 0,5 до 5 мм. Мини-таблетки с оболочкой предпочтительно имеют размер от 1 до 4 мм.

Пероральные препараты в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул имеют размер каждой частицы в интервале от 0,5 до 1,3 мм, предпочтительно от 0,6 до 1,2 мм, более предпочтительно от 0,7 до 1,1 мм, более предпочтительно от 0,8 до 1,0 мм.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления в любом из заявленных пероральных препаратов, описанных в документе, множество частиц находится в капсуле, саше или стик-пакете или сформировано в виде таблетки. Таким образом, пероральные препараты по настоящему изобретению находятся в виде капсулы, саше или стик-пакета, или в форме таблетки.

### **Указания**

Неожиданно было установлено, что заявляемый пероральный твердый препарат проявляет резистентность к действию желудочного сока и высвобождает (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль в подвздошной кишке через определенное время задержки, необходимого для прохождения или транзита через желудок и

двенадцатиперстную кишку.

Чтобы обеспечить местную доступность в подвздошной кишке, высвобождение препарата должно начинаться уже в тощей кишке. Устойчивые к действию желудочного сока твердые препараты для приема внутрь, использующие описанный профиль высвобождения, также часто классифицируют как лекарственные формы с отсроченным высвобождением. Лекарственные формы с отсроченным высвобождением требуют определенного триггера для высвобождения лекарственного средства, например, заданного значения pH или ферментов. Зависящее от времени высвобождение также является вариантом для облегчения отсрочки. Предпочтительный вариант осуществления по изобретению относится к пероральной твердой лекарственной форме, которая высвобождает лекарственное средство в тощей и подвздошной кишках после достижения определенного значения pH. Значение pH, которое запускает высвобождение, должно быть в интервале от 6,2 до 6,8.

Пероральная твердая лекарственная форма, пригодная для отсроченного высвобождения, может содержать либо единичные стандартные нераспадающиеся лекарственные формы, такие как таблетки, либо распадающиеся лекарственные формы, содержащие множество единиц гранул/пеллет/микросфер, также известные как таблетки из микрокапсул с активным веществом или MUPS. Вариант осуществления по изобретению предпочтительно представляет собой состоящую из множества частиц лекарственную форму, которая обеспечивает ряд преимуществ по сравнению с нераспадающимися лекарственными формами, таких как предсказуемое время пребывания в желудке натощак и после приема пищи с низким риском сброса дозы, надежный и устойчивый характер высвобождения благодаря однородному распределению лекарственного средства по относительно высокой поверхности частиц и возможность гибкого преобразования единиц в ряд различных дозировок. Используемый здесь термин гранулы/пеллеты/микросферы означает сравнительно небольшие сферические частицы, имеющие диаметр приблизительно от 0,2 до 1,8 мм, предпочтительно приблизительно от 0,5 до 1,5 мм, которые содержат (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этил-бутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль и подходящие формообразующие вещества.

Один вариант осуществления по изобретению относится к системному препарату для использования при профилактике и/или лечении фибростенотической болезни Крона, содержащему (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, причем системный препарат находится в форме препарата для энтерального введения.

Предпочтительно, чтобы препарат для энтерального введения представлял собой пероральный твердый препарат для специально настроенного высвобождения лекарственного средства, то есть, для доставки (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-

оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли к проксимальному и дистальному отделам подвздошной кишки. Идеальное таргетирование относится к свойству перорального препарата облегчать биодоступность и локальное действие (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли в заранее определенном сегменте тонкой кишки, избегая при этом преждевременного высвобождения в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (то есть, в желудке и двенадцатиперстной кишке).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к пероральному препарату по изобретению для применения при профилактике и/или лечении фиброза кишечника.

Предпочтительно для применения при профилактике и/или лечении фиброза кишечника пероральный препарат адаптируют для начала высвобождения (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли в тощей кишке и для завершения высвобождения в подвздошной кишке.

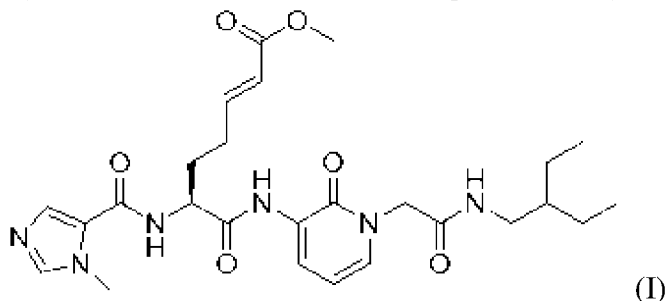
Предпочтительно пероральный препарат полезен для профилактики и/или лечения фибростенотической болезни Крона.

### Способ получения

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения пероральных препаратов, описанных выше, включающему:

Стадию А) приготовления множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I)



или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль; и материал сердцевины;

Стадию В) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью, по меньшей мере, одного раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер кишечнорастворимого

покрытия.

Необязательно способ получения дополнительно включает:

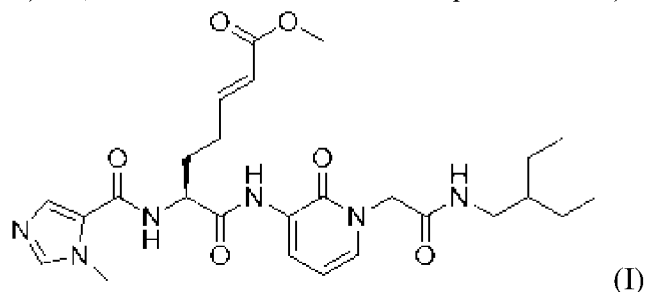
Стадию С) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер замедленного высвобождения.

В некоторых вариантах осуществления проводят Стадию А)-Стадию В)-Стадию С). С другой стороны, могут быть проведены Стадия А)-Стадия С)-Стадия В).

Таким образом, в некоторых вариантах настоящее изобретение относится к способу получения пероральных препаратов, описанных выше, включающему:

Стадию А) приготовления множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I)



или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль; и материал сердцевины;

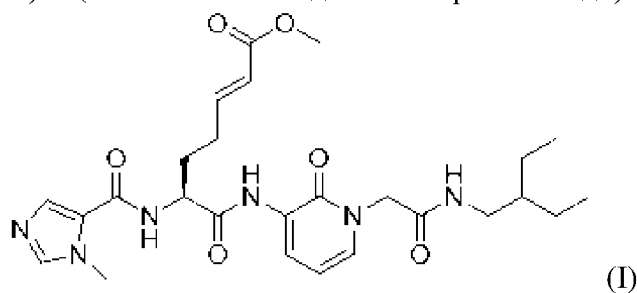
Стадию В) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью, по меньшей мере, одного раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер кишечнорастворимого покрытия; и

Стадию С) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер замедленного высвобождения.

С другой стороны, способ получения пероральных препаратов, описанных выше, включает:

Стадию А) приготовления множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I)





или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль; и материал сердцевин;

Стадию С) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер замедленного высвобождения; и

Стадию В) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью, по меньшей мере, одного раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер кишечнорастворимого покрытия.

Предпочтительно в способе по изобретению, где, когда частицы находятся в форме мини-таблеток с оболочкой, материал сердцевин содержит один или несколько компонентов из числа связующего(их) вещества, разрыхлителя(ей), глиданта(ов), рН-модификатора(ов) и/или наполнителя(ей). Необязательно может быть использован рН-модификатор.

Более предпочтительно материал сердцевин содержит один или несколько компонентов из числа связующего(их) вещества, разрыхлителя(ей), глиданта(ов), рН-модификатора(ов) и/или наполнителя(ей); и

связующее вещество представляет собой низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, повидон К25 или их смесь;

разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия;

глидант представляет собой тальк; и/или

наполнитель представляет собой маннитол, моногидрат лактозы или их смесь.

Еще более предпочтительно материал сердцевин содержит один или несколько компонентов из числа связующего(их) вещества, разрыхлителя(ей), глиданта(ов), рН-модификатора(ов) и/или наполнителя(ей); и

связующее вещество представляет собой низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, повидон К25 или их смесь;

разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия;

глидант представляет собой тальк;

рН-модификатор представляет собой адипиновую кислоту; и/или

наполнитель представляет собой маннитол, моногидрат лактозы или их смесь.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения перорального препарата, содержащего материал сердцевин в форме сердцевин пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы, предпочтительно из микрокристаллической целлюлозы.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу получения перорального препарата, выполненного с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащего или состоящего из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер или покрытых оболочкой мини-капсул, причем

каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I) или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль;

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы; и

полимер кишечнорастворимого покрытия;

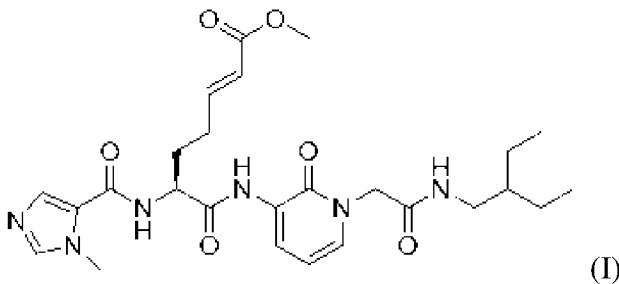
где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия.

Предпочтительно материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из микрокристаллической целлюлозы.

Таким образом, изобретение относится к способу получения указанного перорального препарата, включающему:

Стадию А) приготовления множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I)



или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль; и

материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы; и

Стадию В) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью, по меньшей мере, одного раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер кишечнорастворимого покрытия.

Необязательно способ получения дополнительно включает:

Стадию С) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер замедленного высвобождения.

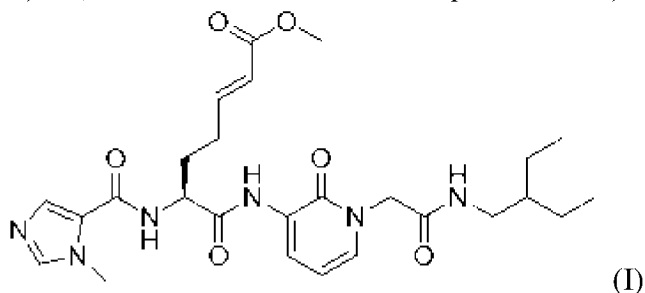
В некоторых вариантах проводят Стадию А)-Стадию В)-Стадию С). С другой стороны, также можно проводить Стадию А)-Стадию С)-Стадию В).

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение

относится к способу получения пероральных препаратов, описанных выше, включающему:

Стадию А) приготовления множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I)



или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль; и материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы;

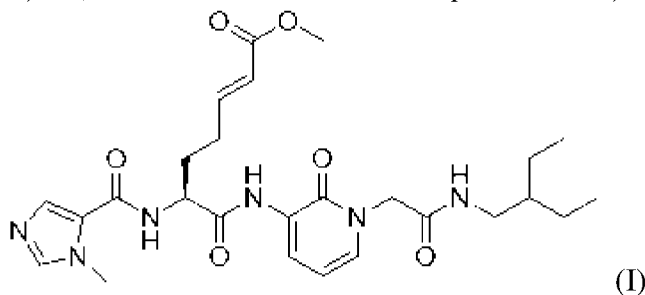
Стадию В) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью, по меньшей мере, одного раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер кишечнорастворимого покрытия; и

Стадию С) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер замедленного высвобождения.

С другой стороны, способ получения пероральных препаратов, описанных выше, включает:

Стадию А) приготовления множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I)



или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль; и материал сердцевины, при этом материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного

крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы;

Стадию С) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер замедленного высвобождения; и

Стадию В) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью, по меньшей мере, одного раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер кишечнорастворимого покрытия.

Предпочтительно материал сердцевины находится в форме сердцевины pellets, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы, которая покрыта (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноатом, его энантиомером, сольватом, гидратом или фармацевтически приемлемой солью, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей).

Гипромеллоза (HPMC) может быть вначале нанесена под слой покрытия, содержащий или состоящий из полимера кишечнорастворимого покрытия. Этилцеллюлоза, Eudragit® RL100, Eudragit® RS100, Eudragit® RL12.5, Eudragit® RS12.5 могут быть впоследствии нанесены на слой покрытия, содержащий или состоящий из полимера кишечнорастворимого покрытия.

В случае, когда полимером замедленного высвобождения является этилцеллюлоза, необязательно в качестве пластификатора также вводят полиэтиленгликоль (PEG), предпочтительно Macrogol® 6000.

Таким образом, Стадия А) может быть заменена следующими Стадиями А-1) и А-2), и пероральный препарат по настоящему изобретению может быть получен следующим образом:

Стадия А-1) создания материала сердцевины в форме множества сердцевин pellets, состоящих из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы;

Стадия А-2) нанесения раствора, содержащего (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I), его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей), с получением множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой pellets, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

Стадия В) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью, по меньшей мере, одного раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер кишечнорастворимого покрытия;

и необязательно

Стадия С) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер замедленного высвобождения.

С другой стороны, пероральный препарат по настоящему изобретению может быть приготовлен следующим образом:

Стадия А-1) создания материала сердцевин в форме множества сердцевин пеллет, состоящих из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы;

Стадия А-2) нанесения раствора, содержащего (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I), его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей), с получением множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

Стадия С) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер замедленного высвобождения; и

Стадия В) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью, по меньшей мере, одного раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер кишечнорастворимого покрытия.

Предпочтительно на Стадии А-1) материал сердцевин находится в форме сердцевин пеллеты, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, более предпочтительно размер частиц сердцевин пеллет из микрокристаллической целлюлозы лежит в интервале от 100 до 355 мкм (Cellet 100, Cellet 200).

Таким образом, Стадия А) может быть заменена следующими стадиями А-1) и А-2), и пероральный препарат по настоящему изобретению может быть получен следующим образом:

Стадия А-1) создания материала сердцевин в форме множества сердцевин пеллет, состоящих из микрокристаллической целлюлозы, более предпочтительно Cellet 100, Cellet 200, Cellet 350 или Cellet 500;

Стадия А-2) нанесения раствора, содержащего (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I), его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей), с получением множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул;

Стадия В) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью, по меньшей мере,

одного раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер кишечнорастворимого покрытия;

и необязательно

Стадия С) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер замедленного высвобождения.

В некоторых вариантах осуществления в способе, описанном выше, связующее вещество представляет собой повидон К25;

краситель выбирают из диоксида титана, оксида железа(III), оксида железа(II, III), гидратированного оксида железа, моногидрата лактозы, карнаубского воска и их смеси; поверхностно-активное вещество представляет собой додецил-сульфат натрия.

глицерин представляет собой тальк; и/или

наполнитель представляет собой моногидрат лактозы.

В некоторых вариантах осуществления на Стадии В) способа, описанного выше, один или несколько растворов для нанесения покрытия дополнительно содержит, по меньшей мере, один буферный агент, пластификатор и/или глицерин.

Предпочтительно буферный агент представляет собой гидрокарбонат аммония;

пластификатор представляет собой триэтилцитрат; и/или

глицерин представляет собой тальк, диоксид кремния и их смесь.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления на Стадии В) способа, описанного выше, полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из группы, состоящей из сополимеров (метакриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(этил-акрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метилакрилат)-(метилметакрилат)-(метакриловая кислота), сукцинат ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака и смесей двух или нескольких указанных полимеров кишечнорастворимого покрытия.

Сукцинат ацетата гипромеллозы предпочтительно выбирают из группы, состоящей из сукцинатов ацетата гипромеллозы HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-NMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG и их смеси, предпочтительно из HPMCAS-HF, HPMCAS-NMP, более предпочтительно из HPMCAS-HF; и/или сополимер (метакриловая кислота)-(метилметакрилат) выбирают из группы, состоящей из Eudragit® L100, Eudragit® S100 и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления на Стадии В) способа, описанного выше, воду или смесь воды и изопропилового спирта используют для приготовления одного или нескольких растворов для нанесения покрытия.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления на Стадии С) способа, описанного выше, полимер замедленного высвобождения выбирают из гипромеллозы (HPMC), этилцеллюлозы, сополимеров аммонийметакрилата, таких как Eudragit® RL100, Eudragit® RS100, Eudragit® RL12.5, Eudragit® RS12.5 или их смесь, предпочтительно из

гипромеллозы (HPMC).

В случае, когда полимером замедленного высвобождения является этилцеллюлоза, необязательно в качестве пластификатора также вводят полиэтиленгликоль (PEG), предпочтительно Macrogol® 6000.

Когда Стадию С) проводят после Стадии В), раствор для нанесения покрытия содержит полимер замедленного высвобождения, выбираемый из этилцеллюлозы, сополимеров аммониметакрилата, таких как Eudragit® RL100, Eudragit® RS100, Eudragit® RL12.5, Eudragit® RS12.5 или их смесь, предпочтительно из этилцеллюлозы и их смеси. Когда полимером замедленного высвобождения является этилцеллюлоза, необязательно в качестве пластификатора также вводят полиэтиленгликоль (PEG), предпочтительно Macrogol® 6000.

Когда Стадию С) проводят перед Стадией В), раствор для нанесения покрытия содержит в качестве полимера замедленного высвобождения гипромеллозу (HPMC).

Вариант осуществления по изобретению относится к гранулам/пеллетам/микросферам с отложенным высвобождением, которые получают с помощью непрерывного двухстадийного процесса нанесения покрытия в системе с псевдооживленным слоем. Инертные исходные гранулы/пеллеты/микросферы мобилизуют в псевдооживленном слое устройства для нанесения покрытия и опрыскивают с помощью покрывающих или питающих растворов. Инертные исходные гранулы/пеллеты/микросферы представляют собой нейтральные однородные сферы для нанесения покрытия и нанесения слоев. Они доступны в разных, но воспроизводимых размерах. Инертные исходные гранулы/пеллеты/микросферы включают сердцевинные пеллет из винной кислоты, сердцевинные пеллет из лактозы, сердцевинные пеллет из сахара, сердцевинные пеллет из диоксида кремния и сердцевинные пеллет из микрокристаллической целлюлозы. Предпочтительно сердцевинные пеллет представляют собой пеллеты из микрокристаллической целлюлозы. Размер сердцевинных пеллет из микрокристаллической целлюлозы может лежать в интервале от 100 до 200 мкм (Cellets 100), от 200 до 355 мкм (Cellets 200), от 350 до 500 мкм (Cellets 350), от 500 до 710 мкм (Cellets 500), от 700 до 1000 мкм (Cellets 700) и от 1000 до 1400 мкм (Cellets 1000). Предпочтительно размер частиц микрокристаллической целлюлозы для сердцевинных пеллет лежит в интервале от 500 до 710 мкм (Cellets 500). Более предпочтительно размер частиц микрокристаллической целлюлозы для сердцевинных пеллет лежит в интервале от 200 до 710 мкм (Cellets 200, 350, 500), еще более предпочтительно от 350 до 710 мкм (Cellet 350, 500) и наиболее предпочтительно от 500 до 710 мкм (Cellet 500).

#### **Описание чертежей**

Фигура 1 показывает *in vitro* профиль растворения соединения 1 (50 мг) из гранул с отложенным высвобождением (слоистые гранулы лекарственного средства с 35% НРСМАС обозначены НРСМАС-НФ, а слоистые гранулы лекарственного средства с 35% Eudragit® L/S относятся к Eudragit® L100/S100).

#### **ПРИМЕРЫ**

## Методики получения

### 1. Способ получения

#### 1.1. Приготовление гранул/пеллет/микросфер:

Одно или несколько покрытий могут быть наслоены на нейтральные сердцевинны пеллет в псевдооживленном слое. При проведении этого процесса каждое покрытие образует тонкую пленку или слой, прикрепленные к поверхности пеллет. Каждый слой может придавать определенную функциональность гранулам/пеллетам/микросферам, такую как наслоение, герметизация, защита, контролируемое высвобождение, маскировка вкуса или улучшение легкости проглатывания. В предпочтительном варианте осуществления инертные сердцевинны пеллет покрыты слоем (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, связующего вещества, наполнителя и (смазывающего вещества)/глиданта для получения лекарственных слоистых пеллет. Инертные сердцевинны пеллет опрыскивают покрывающим или питающим раствором, который содержит растворенное вещество и растворитель в предпочтительном соотношении 25% масс./масс. растворенного вещества и 75% масс./масс. растворителя. Растворенное вещество включает четвертичную смесь (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутил-амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, повидона К25 в качестве связующего вещества, моногидрата лактозы в качестве наполнителя и талька в качестве (смазывающего вещества)/глиданта в предпочтительном отношении приблизительно 28% (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли, 5% повидона К25, 45% моногидрата лактозы и 23% талька.

Растворителем распыляемого или питающего раствора является бинарная смесь изопропилового спирта и очищенной воды в соотношении 20% масс./масс. (изопропиловый спирт) и 80% масс./масс. (очищенная вода). После стадии нанесения покрытия масса пеллет вырастает приблизительно на 90% (прирост массы), а концентрация лекарства (Соед. 1) в гранулах/пеллетах/микросферах составляет примерно 132 мг/г (то есть, 13,2%). Количественная характеристика лекарственных слоистых гранул/пеллет/микросфер представлена ниже:

| Растворитель:       |       | Растворенное вещество |       |
|---------------------|-------|-----------------------|-------|
| Изопропиловый спирт | 20,4% | Соединение <b>1</b>   | 28,1% |
| Очищенная вода      | 79,6% | Повидон К25           | 4,8%  |
|                     |       | Тальк                 | 22,5% |
|                     |       | Моногидрат лактозы    | 44,7% |



|  |   |                      |  |
|--|---|----------------------|--|
|  | □ | Σ                    |  |
| Раствор для нанесения покрытия:          |   |                      |  |
| Соединение 1                             |   | 7,0%                 |  |
| Повидон К25                              |   | 1,2%                 |  |
| Тальк                                    |   | 5,6%                 |  |
| Моногидрат лактозы                       |   | 11,1%                |  |
| Изопропиловый спирт                      |   | 58,8%                |  |
| Очищенная вода                           |   | 15,3%                |  |
| □  |   |                      |  |
| Гранулы/пеллеты/микросферы Соединения 1: |   |                      |  |
| Cellets 500                              |   | 52,9%                |  |
| Соединение 1                             |   | 13,2%                |  |
| Повидон К25                              |   | 2,2%                 |  |
| Тальк                                    |   | 10,6%                |  |
| Моногидрат лактозы                       |   | 21,0%                |  |
| □  |   |                      |  |
| Концентрация Соединения 1                |   | 13,2% или 132,2 мг/г |  |
| Прирост массы:                           |   | 90%                  |  |

Лекарственные слоистые гранулы/пеллеты/микросферы могут быть дополнительно покрыты герметизирующим слоем для защиты поверхности частиц от химического или физического стресса или слоем, который улучшает маскировку вкуса или легкость набухания пеллет. Обычно используют вспомогательные вещества, такие как производные целлюлозы, например, эфир целлюлозы, такой как гидроксипропилцеллюлоза (НМРС), синтетические полимеры, шеллак, кукурузный белок зеин или другие полисахариды и аминок-метакрилатные сополимеры. Покрытие также может содержать красители, такие как диоксид титана, оксид железа(III), оксид железа(II, III) или гидратированный оксид железа, моногидрат лактозы и/или карнаубский воск. Такие лекарственные слоистые гранулы/пеллеты/микросферы могут быть представлены в разных дозировках за счет или капсулирования требуемого количества пеллет в твердых капсулах или путем заполнения требуемым количеством пеллет саше или стик-пакетов. Эти продукты являются быстродействующими, обычными лекарственными формами или лекарственными формами с немедленным высвобождением.

Предпочтительно для получения требуемого профиля отсроченного высвобождения слоистые гранулы/пеллеты/микросферы лекарственного средства дополнительно покрывают, по меньшей мере, одним из модифицирующих высвобождение полимеров, выбираемых из группы, состоящей из сукцината ацетата гипромеллозы (НРМСАС), фталата гипромеллозы, сополимеров (метакриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(этилакрилат), сополимеров (метил-акрилат)-(метилметакрилат)-(метакриловая кислота), фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (САР), шеллака или их смеси. Покрытия также могут содержать буферные агенты, пластификаторы, глйданты/(смазывающие вещества) и красители, такие как диоксид титана, оксид железа(III), оксид железа(II, III) или гидратированный оксид железа, моногидрат лактозы и/или карнаубский воск. Особенно

предпочтительными являются полимеры кишечнорастворимого покрытия из числа сукцината ацетата гипромеллозы (HPMCAS), доступные в разных сортах, такие как HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-NMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG и их смесь, предпочтительно HPMCAS-HF, HPMCAS-NMP, более предпочтительно HPMCAS-HF, и сополимеры (метакриловая кислота)-(метилметакрилат), или по отдельности или в разнообразных комбинациях. Эти покрытия также дополнительно могут содержать буферные агенты, пластификаторы, глиданты/(смазывающие вещества) и красители, такие как диоксид титана, оксид железа(III), оксид железа(II, III) или гидратированный оксид железа, моногидрат лактозы и/или карнаубский воск.

## 1.2. Приготовление гранул/пеллет/микросфер, покрытых кишечнорастворимым полимером

### 1.2.1. Приготовление гранул/пеллет/микросфер, покрытых HPMCAS

Лекарственные слоистые пеллеты покрыты с помощью покрывающего или питающего раствора, который состоит из растворенного вещества и растворителя в предпочтительном соотношении 10% масс./масс. растворенного вещества и 90% масс./масс. растворителя. Растворенное вещество содержит четвертичную смесь HPMCAS в качестве кишечнорастворимого полимера, гидрокарбонат аммония ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) в качестве буферного агента, триэтилцитрат в качестве пластификатора и тальк в качестве глиданта/(смазывающего вещества) в предпочтительном соотношении приблизительно 68% HPMCAS, 2% гидрокарбоната аммония, 11% триэтилцитрата и 20% талька. Растворителем опрыскивающего или питающего раствора является очищенная вода. После стадии нанесения покрытия масса пеллет вырастает на 25-40% (предпочтительно на 35%), а концентрация лекарства (Соед. 1) в гранулах/пеллетах/микросферах равна примерно 98 мг/г (то есть, 9,8%). Полученные частицы этого варианта осуществления имеют средний диаметр приблизительно 0,9 мм. Количественная характеристика лекарственных кишечнорастворимых слоистых гранул/пеллет/микросфер представлена ниже:

|                                 |        |                           |       |
|---------------------------------|--------|---------------------------|-------|
| Растворитель:                   |        | Растворенное вещество     |       |
| Очищенная вода                  | 100,0% | HPMCAS-HF                 | 67,8% |
|                                 |        | $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ | 1,3%  |
|                                 |        | Триэтилцитрат             | 10,6% |
|                                 |        | Тальк                     | 20,3% |
|                                 |        | Σ                         |       |
| Раствор для нанесения покрытия: |        |                           |       |
| HPMCAS-HF                       |        | 6,9%                      |       |
| Гидрокарбонат аммония           |        | 0,1%                      |       |
| Триэтилцитрат                   |        | 1,1%                      |       |
| Тальк                           |        | 2,1%                      |       |
| Вода                            |        | 89,9%                     |       |

|   |                    |
|---|--------------------|
| □   |                    |
| Гранулы/пеллеты/микросферы с оболочкой соединения <b>1</b> , кишечнорастворимые или с отсроченным высвобождением: |                    |
| Соединение <b>1</b><br>гранулы/пеллеты/микросферы   | 74,1%              |
| HPMCAS-HF   | 17,6%              |
| NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub>  | 0,3%               |
| Триэтилцитрат   | 2,8%               |
| Тальк   | 5,3%               |
| □   |                    |
| Концентрация Соединения 1   | 9,8% или 97,9 мг/г |
| Прирост массы:  | 35%                |

Удивительно, но профиль высвобождения слоистых пеллет Соединения 1, которые покрыты с помощью HPMCAS, как показано, чрезвычайно устойчив относительно потенциальных колебаний прироста массы покрытия, а также относительно потенциальных изменений pH, которые могут иметь место в кишечнике. В пределах окна значений pH от 6,0 до 6,8 данный вариант высвобождает лекарственное средство последовательно при очень воспроизводимой кинетике. После периода задержки или отсрочки от 5 до 10 минут высвобождение лекарства из гранул/пеллет/микросфер происходит быстро и достигает плато еще через 10 минут. Таким образом, при попадании в подвздошную кишку 100% соединения 1 должно быть доступно для местного действия.

### **1.2.2. Приготовление гранул/пеллет/микросфер, покрытых Eudragit® L100/S100**

Лекарственные слоистые пеллеты покрыты с помощью покрывающего или питающего раствора, который состоит из растворенного вещества и растворителя в предпочтительном соотношении 15% масс./масс. растворенного вещества и 85% масс./масс. растворителя. Растворенное вещество содержит четвертичную смесь Eudragit® L100 и Eudragit® S100 в качестве кишечнорастворимых полимеров, триэтилцитрат в качестве пластификатора и тальк в качестве глиданта/(смазывающего вещества) в предпочтительном соотношении приблизительно 63% Eudragit® L100, 11% Eudragit® S100, 7% триэтилцитрата и 19% талька. Растворителем опрыскивающего или питающего раствора является бинарная смесь изопропилового спирта и очищенной воды в соотношении 92% масс./масс. (изопропиловый спирт) к 8% масс./масс. (очищенная вода). После стадии нанесения покрытия масса пеллет вырастает на 45% (прирост массы), а концентрация лекарства в гранулах/пеллетах/микросферах составляет примерно 91 мг/г (то есть, 9,1%). Полученные частицы этого варианта имеют средний диаметр приблизительно 0,9 мм. Количественная характеристика лекарственных кишечнорастворимых слоистых гранул/пеллет/микросфер представлена ниже:

|                     |       |                       |       |
|---------------------|-------|-----------------------|-------|
| Растворитель:       |       | Растворенное вещество |       |
| Изопропиловый спирт | 92,2% | Eudragit® L100        | 62,5% |
| Очищенная вода      | 7,8%  | Eudragit® S100        | 11,0% |
|                     |       | Триэтилцитрат         | 7,3%  |
|                     |       | Тальк                 | 19,2% |

| □  | Σ                  |
|--|--------------------|
| Раствор для нанесения покрытия:  |                    |
| Eudragit® L100   | 9,5%               |
| Eudragit® S100   | 1,7%               |
| Триэтилцитрат  | 1,1%               |
| Тальк  | 2,9%               |
| Изопропиловый спирт  | 78,2%              |
| Вода   | 6,6%               |
| □  |                    |
| Кишечнорастворимые или с отсроченным высвобождением гранулы/пеллеты/микросферы с оболочкой Соединения 1: |                    |
| Соединение 1<br>гранулы/пеллеты/микросферы   | 69,0%              |
| Eudragit® L100   | 19,4%              |
| Eudragit® S100   | 3,4%               |
| Триэтилцитрат  | 2,3%               |
| Тальк  | 6,0%               |
| □  |                    |
| Концентрация Соединения 1  | 9,1% или 91,2 мг/г |
| Прирост массы:   | 45%                |

Использование Eudragit® L100 и Eudragit® S100 позволяет частицам доставлять Соединение 1 в нижние отделы желудочно-кишечного тракта. В зависимости от прироста массы период задержки или отсрочки может быть увеличен до 15-30 минут. Это позволяет гранулам/пеллетам/микросферам начинать высвобождение лекарства в тощей кишке и завершать высвобождение в подвздошной кишке. Предпочтительный прирост массы для регулирования требуемого периода задержки лежит в интервале от 35 до 55%.

Такие лекарственные кишечнорастворимые слоистые гранулы/пеллеты/микросферы могут быть представлены в разных дозировках за счет или капсулирования требуемого количества пеллет в твердых капсулах или за счет заполнения требуемым количеством пеллет саше или стик-пакетов. Эти продукты представляют собой дозированные лекарственные формы с отсроченным высвобождением.

## 2. Способ получения 2

### 2.1. Приготовление мини-таблеток

Соединение 1 готовят в виде мини-таблетки с оболочкой. Хотя варианты нанесения покрытия такие же, как описано для сферического материала в форме множества частиц, при изготовлении мини-таблеток применяют другие операции, такие как смешение, гранулирование и прессование. В предпочтительном варианте (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, используемую в качестве связующего вещества, кроскармеллозу натрия, используемую в качестве разрыхлителя, и маннитол, используемый в качестве наполнителя, просеивают и предварительно смешивают в подходящем грануляторе. Порошкообразную смесь подвергают влажному гранулированию путем медленного добавления раствора

гидроксипропилцеллюлозы в этаноле 96%. Затем увлажненные гранулы перемешивают до тех пор, пока не будет достигнута желаемая структура гранулята. После этого влажные гранулы подвергают влажному просеиванию и затем сушат при  $70 \pm 5^\circ\text{C}$  до достижения требуемых потерь при сушке. Высушенные гранулы просеивают и смешивают с просеянными адипиновой кислотой и диоксидом кремния. После добавления талька конечную смесь прессуют в мини-таблетки с использованием пуансонов для мини-таблеток со множеством наконечников. Масса готовых таблеток равна приблизительно 13 мг. Качественный и количественный состав этого варианта осуществления представлен ниже:

|   |       |                              |       |
|---|-------|------------------------------|-------|
| Порошкообразная смесь:  |       | Жидкость для гранулирования: |       |
| Соединение <b>1</b>   | 11,2% | Гидроксипропилцеллюлоза      | 14,6% |
| Гидроксипропилцеллюлоза, низкозамещенная  | 28,6% | Этанол 96%                   | 85,4% |
| Кроскармеллоза натрия   | 29,8% |                              |       |
| Маннитол  | 29,8% |                              |       |
|   | □     | Σ                            |       |
| Гранулят:   |       |                              |       |
| Соединение <b>1</b>   |       | 11,2%                        |       |
| Гидроксипропилцеллюлоза, низкозамещенная  |       | 27,0%                        |       |
| Кроскармеллоза натрия   |       | 28,1%                        |       |
| Маннитол  |       | 28,1%                        |       |
| Гидроксипропилцеллюлоза   |       | 5,6%                         |       |
| □   |       |                              |       |
| Конечная смесь:   |       |                              |       |
| Гранулят  |       | 85,6%                        |       |
| Адипиновая кислота  |       | 8,7%                         |       |
| Тальк   |       | 4,8%                         |       |
| Диоксид кремния   |       | 1,0%                         |       |
| □   |       |                              |       |
| Мини-таблетки   |       |                              |       |
| Масса мини-таблетки:  |       | 12,9 мг                      |       |
| 1 мини-таблетка с массой 12,87 мг содержит 1,25 мг соединения <b>1</b> или доза в 10 мг соединения <b>1</b> требует 8 мини-таблеток |       |                              |       |

## 2.2. Приготовлением мини-таблеток, покрытых кишечнорастворимым полимером

Как описано для гранул/пеллет/микрофер, мини-таблетки также могут быть покрыты HPMCAS-HF или смесью Eudragit® L100 и Eudragit® S100 для достижения желаемых свойств отсроченного высвобождения. Качественный и количественный состав покрытых пленкой мини-таблеток представлен ниже:

### а) HPMCAS

|                |        |                        |       |
|----------------|--------|------------------------|-------|
| Растворитель:  |        | Растворенное вещество: |       |
| Очищенная вода | 100,0% | HPMCAS-HF              | 67,6% |
|                |        | Гидрокарбонат аммония  | 1,5%  |

|   |                    |       |
|---|--------------------|-------|
| □   | Триэтилцитрат      | 10,6% |
|   | Тальк              | 20,3% |
|   | Σ                  |       |
| Раствор для нанесения покрытия:   |                    |       |
| НPMСAS-НF   | 6,9%               |       |
| Гидрокарбонат аммония   | 0,2%               |       |
| Триэтилцитрат   | 1,1%               |       |
| Тальк   | 2,1%               |       |
| Вода  | 89,8%              |       |
| □   |                    |       |
| Мини-таблетки соединения 1 с оболочкой, кишечнорастворимые или с отсроченным высвобождением |                    |       |
| Мини-таблетки Соединения 1:   | 66,4%              |       |
| НPMСAS-НF   | 22,7%              |       |
| Гидрокарбонат аммония   | 0,5%               |       |
| Триэтилцитрат   | 3,6%               |       |
| Тальк   | 6,8%               |       |
| □   |                    |       |
| Концентрация Соединения 1   | 6,4% или 63,8 мг/г |       |
| Прирост массы:  | 50%                |       |

## b) Eudragit® L100 и Eudragit® S100

|   |                    |                        |       |
|---|--------------------|------------------------|-------|
| Растворитель:   |                    | Растворенное вещество: |       |
| Изопропиловый спирт   | 92,2%              | Eudragit® L100         | 62,5% |
| Очищенная вода  | 7,8%               | Eudragit® S100         | 11,1% |
| □   |                    | Триэтилцитрат          | 7,2%  |
|   |                    | Тальк                  | 19,2% |
|   |                    | Σ                      |       |
| Раствор для нанесения покрытия:   |                    |                        |       |
| Eudragit® L100  | 9,5%               |                        |       |
| Eudragit® S100  | 1,7%               |                        |       |
| Триэтилцитрат   | 1,1%               |                        |       |
| Тальк   | 2,9%               |                        |       |
| Изопропиловый спирт   | 78,2%              |                        |       |
| Вода  | 6,6%               |                        |       |
| □   |                    |                        |       |
| Мини-таблетки с оболочкой соединения 1, кишечнорастворимые или с отсроченным высвобождением |                    |                        |       |
| Мини-таблетки Соединения 1  | 66,4%              |                        |       |
| Eudragit® L100  | 21,0%              |                        |       |
| Eudragit® S100  | 3,7%               |                        |       |
| Триэтилцитрат   | 2,4%               |                        |       |
| Тальк   | 6,5%               |                        |       |
| □   |                    |                        |       |
| Концентрация Соединения 1   | 6,4% или 63,8 мг/г |                        |       |
| Прирост массы:  | 50%                |                        |       |

Мини-таблетки также могут быть получены экструзией горячего расплава. В

предпочтительном варианте (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил-амино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль смешивают с соповидоном (сополимер 1-винил-2-пирролидона и винилацетата в массовом отношении 6:4) и плавят в экструдере горячего расплава. Расплав охлаждают до комнатной температуры и измельчают с помощью молотковой мельницы. Измельченный экструдат смешивают с кроскармеллозой натрия, диоксидом кремния и, наконец, со стеаратом магния. Конечную смесь прессуют в мини-таблетки с использованием пуансонов для мини-таблеток со множеством наконечников.

Следующие примеры приготовлены с помощью любого из описанных выше способов.

Пример 1. Качественный и количественный состав гранул с отсроченным высвобождением соединения **1** (50 мг), представленным в стик-пакетах, на основе пеллет в качестве материала сердцевинки и НРМСАС в качестве кишечнорастворимого полимера

| Один стик-пакет с 510,28 мг гранул с отсроченным высвобождением содержит: |           |         |                             |
|---|-----------|---------|-----------------------------|
| Cellets 500   | 200,00 мг | 39,19%  |                             |
| Соединение <b>1</b>   | 50,00 мг  | 9,80%   |                             |
| Повидон К25   | 8,50 мг   | 1,67%   |                             |
| Моногидрат лактозы  | 79,50 мг  | 15,58%  |                             |
| НРМСАС-НФ   | 89,64 мг  | 17,57%  | Кишечнорастворимое покрытие |
| Гидрокарбонат аммония   | 1,67 мг   | 0,33%   |                             |
| Триэтилцитрат   | 14,08 мг  | 2,76%   |                             |
| Тальк   | 66,89 мг  | 13,11%  |                             |
|   | 510,28 мг | 100,00% |                             |

Пример 2. Качественный и количественный состав гранул с отсроченным высвобождением соединения **1** (50 мг), представленным в стик-пакетах, на основе пеллет в качестве материала сердцевинки и НРМСАС в качестве кишечнорастворимого полимера плюс додецил-сульфат натрия в качестве поверхностно-активного вещества

| Один стик-пакет с 510,28 мг гранул с отсроченным высвобождением содержит: |          |         |                             |
|---|----------|---------|-----------------------------|
| Cellets 500   | 200 мг   | 39,19%  |                             |
| Соединение <b>1</b>   | 50,00 мг | 9,80%   |                             |
| Повидон К25   | 7,60 мг  | 1,49%   |                             |
| Моногидрат лактозы  | 73,50 мг | 14,40%  |                             |
| Додецилсульфат натрия   | 6,90 мг  | 1,35%   | Кишечнорастворимое покрытие |
| НРМСАС-НФ   | 89,64 мг | 17,57%  |                             |
| Гидрокарбонат аммония   | 1,67 мг  | 0,33%   |                             |
| Триэтилцитрат   | 14,08 мг | 2,76%   |                             |
| Тальк   | 66,89 мг | 13,11%  |                             |
|   | 7,60 мг  | 100,00% |                             |

Пример 3. Качественный и количественный состав гранул с отсроченным высвобождением соединения 1 (50 мг), представленным в стик-пакетах, на основе пеллет в качестве материала сердцевины и гипромеллозы (НРМС) в качестве полимера замедленного высвобождения плюс НРМСАС в качестве кишечнорастворимого полимера

| Один стик-пакет с 516,74 мг гранул с отсроченным высвобождением содержит: |           |         |                                     |
|---|-----------|---------|-------------------------------------|
| Cellets 500   | 200,00 мг | 38,70%  |                                     |
| Соединение 1  | 50,00 мг  | 9,68%   |                                     |
| Повидон К25   | 8,50 мг   | 1,64%   |                                     |
| Моногидрат лактозы  | 79,50 мг  | 15,38%  |                                     |
| НРМС  | 4,76 мг   | 0,92%   | Покрытие замедленного высвобождения |
| НРМСАС-НФ   | 90,78 мг  | 17,57%  |                                     |
| Гидрокарбонат аммония   | 1,69 мг   | 0,33%   | Кишечнорастворимое покрытие         |
| Триэтилцитрат   | 14,27 мг  | 2,76%   |                                     |
| Тальк   | 67,24 мг  | 13,01%  |                                     |
|   | 516,74 мг | 100,00% |                                     |

Пример 4. Качественный и количественный состав гранул с отсроченным высвобождением соединения 1 (50 мг), представленным в стик-пакетах, на основе пеллет в качестве материала сердцевины и сополимеров (метакриловая кислота)-(метилметакрилат) в качестве кишечнорастворимых полимеров

| Один стик-пакет с 575,53 мг гранул с отсроченным высвобождением содержит: |           |         |                             |
|---|-----------|---------|-----------------------------|
| Cellets 500   | 200,00 мг | 34,75%  |                             |
| Соединение 1  | 50,00 мг  | 8,89%   |                             |
| Повидон К25   | 8,50 мг   | 1,48%   |                             |
| Моногидрат лактозы  | 79,50 мг  | 13,81%  |                             |
| Eudragit® L100  | 123,37 мг | 21,44%  | Кишечнорастворимое покрытие |
| Eudragit® S100  | 21,77 мг  | 3,78%   |                             |
| Триэтилцитрат   | 14,42 мг  | 2,51%   |                             |
| Тальк   | 77,97 мг  | 13,55%  |                             |
|   | 575,53 мг | 100,00% |                             |

Пример 5. Качественный и количественный состав гранул с отсроченным высвобождением соединения 1 (50 мг), представленным в стик-пакетах на основе пеллет в качестве материала сердцевины и сополимер (метакриловая кислота)-(метилметакрилат) в качестве кишечнорастворимого полимера и этилцеллюлозы в качестве полимера замедленного высвобождения:

| Один стик-пакет с 575,53 мг гранул с отсроченным высвобождением содержит: |           |        |  |
|---|-----------|--------|--|
| Cellets 500   | 237,00 мг | 37,58% |  |
| Соединение 1  | 50,00 мг  | 7,93%  |  |
| Повидон К25   | 8,50 мг   | 1,35%  |  |



|                    |           |         |                                       |
|--------------------|-----------|---------|---------------------------------------|
| Моногидрат лактозы | 79,50 мг  | 12,61%  |                                       |
| Eudragit® L100     | 156,75 мг | 24,86%  | Кишечнорастворимое покрытие           |
| Триэтилцитрат      | 15,67 мг  | 2,48%   |                                       |
| Тальк              | 82,06 мг  | 13,01%  |                                       |
| Этилцеллюлозы      | 0,74 мг   | 0,12%   | Покрытие с замедленным высвобождением |
| Macrogol 6000      | 0,40 мг   | 0,06%   |                                       |
|                    | 630,62 мг | 100,00% |                                       |

Пример 6. Качественный и количественный состав мини-таблеток с отсроченным высвобождением соединения 1 (50 мг), представленных в стик-пакетах, на основе мини-таблеток в качестве материала сердцевины и НРМСАС в качестве кишечнорастворимого полимера

|  |           |         |                             |
|--|-----------|---------|-----------------------------|
| Один стик-пакет с 542,45 мг мини-таблеток с отсроченным высвобождением содержит: |           |         |                             |
| Соединение 1   | 50,00 мг  | 9,22%   |                             |
| Гидроксипропилцеллюлоза, низкозамещенная   | 120,00 мг | 22,12%  |                             |
| Кроскармеллоза натрия  | 125,00 мг | 23,04%  |                             |
| Маннитол   | 125,00 мг | 23,04%  |                             |
| Гидроксипропилцеллюлоза  | 15,00 мг  | 2,77%   |                             |
| Адипиновая кислота   | 45,00 мг  | 8,30%   |                             |
| Тальк  | 31,60 мг  | 5,83%   |                             |
| Диоксид кремния  | 5,00 мг   | 0,92%   |                             |
| НРМСАС-НФ  | 22,00 мг  | 4,06%   | Кишечнорастворимое покрытие |
| Гидрокарбонат аммония  | 0,40 мг   | 0,07%   |                             |
| Триэтилцитрат  | 3,45 мг   | 0,64%   |                             |
|  | 542,45 мг | 100,00% |                             |

Пример 7. Качественный и количественный состав мини-таблеток с отсроченным высвобождением соединения 1 (50 мг), представленных в стик-пакетах, на основе мини-таблеток в качестве материала сердцевины и НРМСАС в качестве кишечнорастворимого полимера

|  |           |        |  |
|--|-----------|--------|--|
| Один стик-пакет с 542,45 мг мини-таблеток с отсроченным высвобождением содержит: |           |        |  |
| Соединение 1   | 50,00 мг  | 10,05% |  |
| Гидроксипропилцеллюлоза, низкозамещенная   | 120,00 мг | 24,12% |  |
| Кроскармеллоза натрия  | 125,00 мг | 25,13% |  |
| Маннитол   | 125,00 мг | 25,13% |  |
| Гидроксипропилцеллюлоза  | 15,00 мг  | 3,02%  |  |
| Тальк  | 31,60 мг  | 6,35%  |  |
| Диоксид кремния  | 5,00 мг   | 1,01%  |  |

|                       |           |         |                             |
|-----------------------|-----------|---------|-----------------------------|
| НРМСАС-НФ             | 22,00 мг  | 4,42%   | Кишечнорастворимое покрытие |
| Гидрокарбонат аммония | 0,40 мг   | 0,08%   |                             |
| Триэтилцитрат         | 3,45 мг   | 0,69%   |                             |
|                       | 497,45 мг | 100,00% |                             |

Пример 8. Качественный и количественный состав мини-таблеток с отсроченным высвобождением соединения 1 (50 мг), представленных в стик-пакетах, на основе мини-таблеток в качестве материала сердцевины и сополимеров (метакриловая кислота)-(метилметакрилат) в качестве кишечнорастворимых полимеров

|  |           |         |                             |
|--|-----------|---------|-----------------------------|
| Один стик-пакет с 542,45 мг мини-таблеток с отсроченным высвобождением содержит: |           |         |                             |
| Соединение 1   | 50,00 мг  | 9,22%   |                             |
| Гидроксипропилцеллюлоза, низкозамещенная   | 120,00 мг | 22,12%  |                             |
| Кроскармеллоза натрия  | 125,00 мг | 23,04%  |                             |
| Маннитол   | 125,00 мг | 23,04%  |                             |
| Гидроксипропилцеллюлоза  | 15,00 мг  | 2,76%   |                             |
| Адипиновая кислота   | 45,00 мг  | 8,29%   |                             |
| Тальк  | 31,25 мг  | 5,76%   |                             |
| Диоксид кремния  | 5,00 мг   | 0,92%   |                             |
| Eudragit® L100   | 20,30 мг  | 3,74%   | Кишечнорастворимое покрытие |
| Eudragit® S100   | 3,60 мг   | 0,66%   |                             |
| Триэтилцитрат  | 2,35 мг   | 0,43%   |                             |
|  | 542,50 мг | 100,00% |                             |

Пример 9. Качественный и количественный состав мини-таблеток с отсроченным высвобождением соединения 1 (50 мг), представленных в стик-пакетах, на основе мини-таблеток в качестве материала сердцевины и сополимеров (метакриловая кислота)-(метилметакрилат) в качестве кишечнорастворимых полимеров

|  |           |        |                             |
|--|-----------|--------|-----------------------------|
| Один стик-пакет с 542,45 мг мини-таблеток с отсроченным высвобождением содержит: |           |        |                             |
| Соединение 1   | 50,00 мг  | 10,05% |                             |
| Гидроксипропилцеллюлоза, низкозамещенная   | 120,00 мг | 24,12% |                             |
| Кроскармеллоза натрия  | 125,00 мг | 25,13% |                             |
| Маннитол   | 125,00 мг | 25,13% |                             |
| Гидроксипропилцеллюлоза  | 15,00 мг  | 3,02%  |                             |
| Тальк  | 31,25 мг  | 6,28%  |                             |
| Диоксид кремния  | 5,00 мг   | 1,01%  |                             |
| Eudragit® L100   | 20,30 мг  | 4,08%  | Кишечнорастворимое покрытие |
| Eudragit® S100   | 3,60 мг   | 0,72%  |                             |

|               |           |         |  |
|---------------|-----------|---------|--|
| Триэтилцитрат | 2,35 мг   | 0,47%   |  |
|               | 497,45 мг | 100,00% |  |

Пример 10. *In vitro* профили растворения гранул с отсроченным высвобождением соединения **1** (50 мг)

Пероральные препараты по изобретению могут быть оценены *in vitro* методом испытания на растворение в условиях, которые отражают физико-химические характеристики Соединения 1 и перорального твердого препарата с учетом требуемого отсроченного высвобождения. На основании этих характеристик и с учетом требований Фармакопеи Европы и США разработан двухстадийный метод полного растворения с использованием лопастного аппарата (то есть, аппарата II), работающего со скоростью перемешивания 100 об/мин. Резистентность к действию желудочных соков пероральной твердой лекарственной формы может быть верифицирована в 500 мл искусственной желудочной жидкости (0,1 н. HCl, pH 1,2) в течение 2 часов. Высвобождение лекарства может быть оценено после переноса лекарственной формы в 900 мл искусственной кишечной жидкости (50 мм фосфатный буфер, отрегулированный до значений pH 6,2, 6,5 или 6,8), содержащей 0,5% додецилсульфата натрия в качестве поверхностно-активного вещества. Испытания на растворение проводят при 37°C и в условиях достаточного разбавления, чтобы отразить условия *in vivo*. Для определения высвобожденного количества Соединения 1 в среде растворения (ФИГ. 1.) может быть использован метод ВЭЖХ/УФ (HPLC/UV) с длиной волны детектирования 316 нм.

Аппаратура: USP аппарат II

Скорость перемешивания: 100 об/мин

Среда растворения

Кислотная стадия:

Среда: 0,1 н. HCl, pH 1,2

Объем: 500 мл

Буферная стадия:

Среда: 50 мМ фосфатный буфер с pH 6,8, содержащий 0,5% додецилсульфата натрия

Объем: 900 мл

Номер партии образца

209702CW19 - Лекарственные слоистые гранулы с 35% HPCMAS-HF;

209702CW0173 - Лекарственные слоистые гранулы с 35% Eudragit® L100/S100

Аналитическая методика: ВЭЖХ/УФ (HPLC/UV)

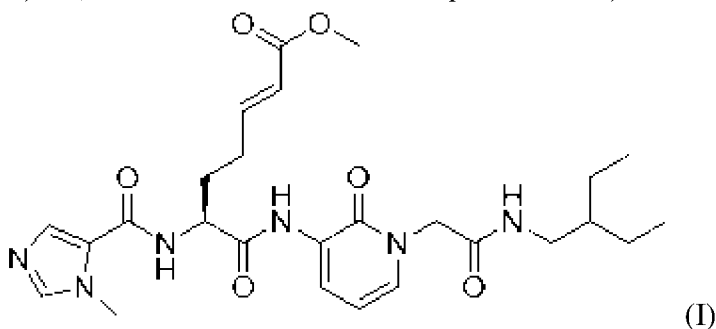
Профили растворения

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральный препарат, выполненный с возможностью селективной доставки лекарственного средства в тонкий кишечник млекопитающего, содержащий или состоящий из:

множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I):



или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, материал сердцевины и полимер кишечнорастворимого покрытия;

где каждая частица покрыта, по меньшей мере, одним слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера кишечнорастворимого покрытия.

2. Пероральный препарат по п. 1, в котором полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из группы, включающей или состоящей из сополимеров (метакриловая кислота)-(метил-метакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилметакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(этилакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метилакрилат)-(метил-метакрилат)-(метакриловая кислота), сукцината ацетата гипромеллозы, фталата гипромеллозы, фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы, шеллака и смесей двух или нескольких указанных полимеров кишечнорастворимого покрытия.

3. Пероральный препарат по п. 2, в котором сукцинат ацетата гипромеллозы выбирают из группы, состоящей из сукцинатов ацетата гипромеллозы HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-HF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-HMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG и их смеси; и/или

сополимер (метакриловая кислота)-(метилметакрилат) выбирают из группы, состоящей из Eudragit® L100, Eudragit® S100 и их смеси.

4. Пероральный препарат по любому из пп. 1-3, в котором каждая частица дополнительно содержит один или несколько компонентов из числа связующего(их) вещества, буферного(ых) агента(ов), красителя(ей), глиданта(ов), пластификатора(ов), разрыхлителя(ей), pH-модификатора(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей).

5. Пероральный препарат по любому из пп. 1-4, в котором полимер кишечнорастворимого покрытия находится в наружном слое или образует наружный слой покрытия, охватывающий материал сердцевины.

6. Пероральный препарат по любому из пп. 1-5, в котором, когда частицы находятся в форме мини-таблеток с оболочкой, материал сердцевины содержит один или несколько компонентов из числа связующего(их) вещества, разрыхлителя(ей), глиданта(ов), рН-модификатора(ов) и/или наполнителя(ей).

7. Пероральный препарат по п. 6, в котором связующее вещество выбирают из группы, состоящей из сахара, сахарозы, полисахаридов, ксантановой камеди, гуаровой камеди, каррагенана, крахмалов, полученных из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, преджелатинизированного крахмала, полученного из пшеницы, кукурузы, риса и картофеля, гликолята натрия-крахмала, натуральных камедей, аравийской камеди, желатина, трагаканта, производных морских водорослей, альгиновой кислоты, альгината натрия, альгината кальция аммония, целлюлозы, производных целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, L-гидроксипропилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинил-пирролидона, такого как повидон K25, и их смесей.

8. Пероральный препарат по п. 6 или 7, в котором связующее вещество представляет собой низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или их смесь;

разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия;

глиданти представляет собой тальк, диоксид кремния или их смесь;

рН-модификатор представляет собой адипиновую кислоту; и/или

наполнитель представляет собой маннитол.

9. Пероральный препарат по любому из пп. 1-8, в котором, по меньшей мере, один слой покрытия дополнительно содержит, по меньшей мере, один буферный агент, пластификатор и/или глиданти.

10. Пероральный препарат по п. 9, в котором

буферный агент представляет собой гидрокарбонат аммония;

пластификатор представляет собой триэтилцитрат; и/или

глиданти представляет собой тальк, диоксид кремния или их смесь.

11. Пероральный препарат по любому из пп. 6-10, в котором каждая частица в форме мини-таблетки с оболочкой содержит:

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли;

от 50 до 90% масс. материала сердцевины, содержащей или состоящей из связующего вещества, разрыхлителя, глиданти, рН-модификатора и/или наполнителя; и

от 1 до 10% масс. полимера кишечнорастворимого покрытия.

12. Пероральный препарат по любому из пп. 6-11, в котором каждая частица содержит или состоит из:

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 1 до 10% масс. НРМСАС-НF;

от 15 до 30% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы;

от 1 до 10% гидроксипропилцеллюлозы;

от 15 до 30% масс. кроскармеллозы натрия;

от 15 до 30% масс. маннитола;

от 0,1 до 3,0% масс. триэтилцитрата;

от 0 до 1,0% масс. гидрокарбоната аммония;

от 3 до 10% масс. талька, диоксида кремния или их смеси;

и необязательно

от 5,0 до 10,0% масс. адипиновой кислоты;

или

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 1 до 10% масс. Eudragit® L100/S100;

от 15 до 30% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы;

от 1 до 10% гидроксипропилцеллюлозы;

от 15 до 30% масс. кроскармеллозы натрия;

от 15 до 30% масс. маннитола;

от 0,1 до 3,0% масс. триэтилцитрата;

от 3 до 10% масс. талька, диоксида кремния или их смеси;

и необязательно

от 5,0 до 10,0% масс. адипиновой кислоты.

13. Пероральный препарат по любому из пп. 6-12, в котором каждая частица состоит из:

от 8 до 12% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 3 до 6% масс. НРМСАС-НF;

от 20 до 26% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы;

от 2 до 4% масс. гидроксипропилцеллюлозы;

от 20 до 26% масс. кроскармеллозы натрия;

от 20 до 26% масс. маннитола;

от 0,1 до 1,0% масс. триэтилцитрата;

от 0,01 до 0,5% масс. гидрокарбоната аммония;

от 4 до 8% масс. талька;

от 0,5 до 1,5% масс. диоксида кремния;

и необязательно

от 6 до 10% масс. адипиновой кислоты;

или

каждая частица состоит из:

от 8 до 12% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 3 до 6% масс. Eudragit® L100;

от 0,1 до 1,5% масс. Eudragit® S100;

от 20 до 26% масс. низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы;

от 2 до 4% масс. гидроксипропилцеллюлозы;

от 20 до 26% масс. кроскармеллозы натрия;

от 20 до 26% масс. маннитола;

от 0,1 до 1,0% масс. триэтилцитрата;

от 4 до 8% масс. талька;

от 0,5 до 1,5% масс. диоксида кремния;

и необязательно от 6 до 10% масс. адипиновой кислоты.

14. Пероральный препарат по любому из пп. 1-5, в котором, когда частицы находятся в форме покрытой оболочкой гранулы, покрытой оболочкой пеллеты, покрытой оболочкой микросферы или покрытой оболочкой мини-капсулы, материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы.

15. Пероральный препарат по п. 14, в котором сердцевина пеллеты покрыта (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксо-этил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноатом, его энантиомером, сольватом, гидратом или фармацевтически приемлемой солью, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей).

16. Пероральный препарат по п. 14 или 15, в котором размер сердцевины пеллеты находится в интервале от 100 до 14000 мкм.

17. Пероральный препарат по любому из пп. 14-16, в котором сердцевина пеллеты состоит из микрокристаллической целлюлозы, и размер сердцевины пеллеты находится в интервале от 100 до 355 мкм.

18. Пероральный препарат по любому из пп. 15-17, в котором связующее вещество представляет собой поливинилпирролидон; поверхностно-активное вещество представляет собой додецил-сульфат натрия; и/или

наполнитель представляет собой моногидрат лактозы.

19. Пероральный препарат по любому из пп. 14-17, в котором слой, содержащий полимер кишечнорастворимого покрытия, дополнительно содержит, по меньшей мере, один буферный агент, пластификатор и/или глидант.

20. Пероральный препарат по п. 19, в котором буферный агент представляет собой гидрокарбонат аммония; пластификатор представляет собой триэтилцитрат; и/или глидант представляет собой тальк.

21. Пероральный препарат по любому из пп. 13-20, в котором связующее вещество представляет собой повидон К25; краситель выбирают из диоксида титана, оксида железа(III), оксида железа(II, III), гидратированного оксида железа, моногидрата лактозы, карнаубского воска и их смеси; наполнитель представляет собой моногидрат лактозы; буферный агент представляет собой гидрокарбонат аммония; пластификатор представляет собой триэтилцитрат; и/или глидант представляет собой тальк.

22. Пероральный препарат по любому из пп. 14-21, в котором каждая частица дополнительно покрыта слоем покрытия, содержащим или состоящим из полимера замедленного высвобождения.

23. Пероральный препарат по п. 22 в котором полимер замедленного высвобождения выбирают из гипромеллоза, этил-целлюлозы, Eudragit® RL100, Eudragit® RS100 и их смеси.

24. Пероральный препарат по любому из пп. 14-23, в котором каждая частица содержит:

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I) или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли;

от 30 до 55% масс. материала сердцевины; и

от 15 до 30% масс. полимера кишечнорастворимого покрытия.

25. Пероральный препарат по любому из пп. 14-23, а котором каждая частица содержит:

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата формулы (I) или его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли;

от 30 до 55% масс. материала сердцевины;

от 15 до 30% масс. полимера кишечнорастворимого покрытия; и

от 0,1 до 2,0% масс. полимера замедленного высвобождения.

26. Пероральный препарат по любому из пп. 14-25, в котором каждая указанная



частица содержит:

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 30 до 45% масс. сердцевины из микрокристаллической целлюлозы;

от 15 до 25% масс. НРМСАС-НФ;

от 10% масс. 20% масс. моногидрата лактозы;

от 10% масс. 15% масс. талька;

от 1,0 до 3,0% масс. триэтилцитрата;

от 0,1 до 1,0% масс. гидрокарбоната аммония;

и необязательно

от 0,1 до 2,0% масс. додецилсульфата натрия; и/или

от 0,1 до 2,0% масс. НРМС;

или

от 5 до 15% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 30 до 45% масс. сердцевины из микрокристаллической целлюлозы;

от 15 до 30% масс. Eudragit® L100 и от 0 до 5% масс. Eudragit® S100;

от 10 до 20% масс. моногидрата лактозы;

от 10 до 15% масс. талька;

от 1,0 до 3,0% масс. триэтилцитрата;

и/или необязательно

от 0,1 до 2,0% масс. этилцеллюлозы и PEG.

27. Пероральный препарат по любому из пп. 14-26, в котором каждая указанная частица состоит из:

от 7 до 12% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 37 до 41% масс. сердцевины из микрокристаллической целлюлозы;

от 15 до 19% масс. НРМСАС-НФ;

от 14 до 18% масс. моногидрата лактозы;

от 11 до 15% масс. талька;

от 0,5 до 2,0% масс. повидона К25;

от 1,0 до 3,0% масс. триэтилцитрата; и

от 0,1 до 1,0% масс. гидрокарбоната аммония;

или

указанная частица состоит из:

от 7 до 12% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-

еноата;

от 37 до 41% масс. сердцевин из микрокристаллической целлюлозы;

от 15 до 19% масс. НРМСАС-НФ;

от 12 до 16% масс. моногидрата лактозы;

от 11 до 15% масс. талька;

от 0,5 до 2,0% масс. повидона К25;

1,0 до 3,0% масс. триэтилцитрата;

от 0,5 до 2,0% масс. додецилсульфата натрия; и

от 0,1 до 1,0% масс. гидрокарбоната аммония;

или

указанная частица состоит из:

от 7 до 12% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 37 до 41% масс. сердцевин из микрокристаллической целлюлозы;

от 15 до 19% масс. НРМСАС-НФ;

от 13 до 17% масс. моногидрата лактозы;

от 11 до 15% масс. талька;

от 0,5 до 2,0% масс. повидона К25;

от 1,0 до 3,0% масс. триэтилцитрата;

от 0,1 до 1,0% масс. гидрокарбоната аммония; и

от 0,5 до 2,0% масс. НРМС;

или

указанная частица состоит из:

от 7 до 12% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 33 до 37% масс. сердцевин из микрокристаллической целлюлозы;

от 20 до 24% масс. Eudragit® L100 и 3 до 5% масс. Eudragit® S100;

от 12 до 16% масс. моногидрата лактозы;

от 12 до 15% масс. талька; и

от 1,0 до 3,0% масс. триэтилцитрата;

или

указанная частица состоит из:

от 7 до 12% масс. (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата;

от 35 до 39% масс. сердцевин из микрокристаллической целлюлозы;

от 23 до 27% масс. Eudragit® L100;

от 10 до 14% масс. моногидрата лактозы;

- от 12 до 15% масс. талька;
- от 1,0 до 3,0% масс. триэтилцитрата;
- от 0,01 до 0,5% масс. этилцеллюлозы; и
- от 0,01 до 0,5% масс. of Macrogol® 6000.

28. Пероральный препарат по любому из пп. 1-27, в котором полимер кишечнорастворимого покрытия растворяется при значении рН в интервале от 5,5 до 6,8.

29. Пероральный препарат по любому из пп. 13-28, в котором размер каждой частицы находится в интервале от 0,5 до 1,3 мм, предпочтительно от 0,6 до 1,2 мм, более предпочтительно от 0,7 до 1,1 мм, более предпочтительно от 0,8 до 1,0 мм.

30. Пероральный препарат по любому из пп. 1-29, в котором множество частиц находится в капсуле, саше или стик-пакете или сформировано в виде таблетки.

31. Пероральный препарат по любому из пп. 1-30 для применения при профилактике и/или лечении фиброза кишечника.

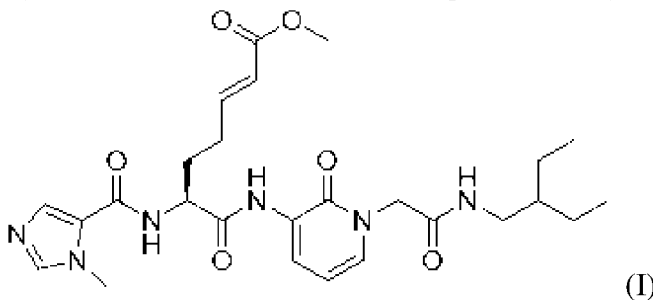
32. Пероральный препарат для применения по п. 31, в котором пероральный препарат адаптирован для начала высвобождения (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноата, его энантиомера, сольвата, гидрата или фармацевтически приемлемой соли в тощей кишке и окончания высвобождения в подвздошной кишке.

33. Пероральный препарат для применения по п. 31 или 32, в котором фиброз кишечника представляет собой фиброstenотическую болезнь Крона.

34. Способ получения перорального препарата по любому из пп. 1-30, включающий:

Стадию А) приготовления множества частиц в форме покрытых оболочкой гранул, покрытых оболочкой пеллет, покрытых оболочкой микросфер, покрытых оболочкой мини-капсул или покрытых оболочкой мини-таблеток, причем каждая частица содержит:

(S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноат формулы (I)



или его энантиомер, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль; и материал сердцевины;

Стадию В) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью, по меньшей мере, одного раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер кишечнорастворимого покрытия.

35. Способ по п. 34, дополнительно включающий:

Стадию С) нанесения покрытия на каждую частицу с помощью раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер замедленного высвобождения.

36. Способ по п. 34 или 35, в котором, когда частицы находятся в форме мини-таблеток с оболочкой, материал сердцевины содержит один или несколько компонентов из числа связующего(их) вещества, разрыхлителя(ей), глиданта(ов), рН-модификатора(ов) и/или наполнителя(ей).

37. Способ по п. 36, в котором связующее вещество представляет собой низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, повидон К25, или их смесь; разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия; глидант представляет собой тальк; рН-модификатор представляет собой адипиновую кислоту; и/или наполнитель представляет собой маннитол, моногидрат лактозы или их смесь.

38. Способ по п. 34 или 35, в котором материал сердцевины находится в форме сердцевины пеллеты, состоящей из винной кислоты, лактозы, сахара, кукурузного крахмала, гидролизатов крахмала, диоксида кремния или микрокристаллической целлюлозы, которая покрыта (S, E)-метил-7-(1-(2-(2-этилбутиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-оксогепт-2-еноатом, его энантиомером, сольватом, гидратом или фармацевтически приемлемой солью, вместе, по меньшей мере, с одним компонентом из связующего(их) вещества, красителя(ей), глиданта(ов), поверхностно-активного(ых) вещества и/или наполнителя(ей).

39. Способ по п. 38, в котором связующее вещество представляет собой повидон К25; краситель выбирают из диоксида титана, оксида железа(III), оксида железа(II, III), гидратированного оксида железа, моногидрата лактозы, карнаубского воска и их смеси; поверхностно-активное вещество представляет собой додецил-сульфат натрия; глидант представляет собой тальк; и/или наполнитель представляет собой моногидрат лактозы.

40. Способ по любому из пп. 34-39, в котором на Стадии В) один или несколько растворов для нанесения покрытия дополнительно содержат, по меньшей мере, один буферный агент, пластификатор и/или глидант.

41. Способ по п. 40, в котором

буферный агент представляет собой гидрокарбонат аммония;

пластификатор представляет собой триэтилцитрат; и/или

глидант представляет собой тальк, диоксид кремния и их смесь.

42. Способ по любому из пп. 34-41, в котором на Стадии В) полимер кишечнорастворимого покрытия выбирают из группы, состоящей из сополимеров (метакриловая кислота)-(метил-метакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-

(метилметакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метакриловая кислота)-(этилакрилат), сополимеров (акриловая кислота)-(метилакрилат), сополимеров (метилакрилат)-(метилметакрилат)-(метакриловая кислота), сукцината ацетата гипромеллозы (HPMCAS), фталата гипромеллозы, фталата поливинилацетата, фталата ацетата целлюлозы (CAP), шеллака и смесей двух или нескольких указанных полимеров кишечнорастворимого покрытия.

43. Способ по п. 42, в котором сукцинат ацетата гипромеллозы выбирают из группы, состоящей из сукцинатов ацетата гипромеллозы HPMCAS-LF, HPMCAS-MF, HPMCAS-NF, HPMCAS-LMP, HPMCAS-MMP, HPMCAS-NMP, HPMCAS-LG, HPMCAS-MG, HPMCAS-HG и их смеси; и/или

сополимер (метакриловая кислота)-(метилметакрилат) выбирают из группы, состоящей из Eudragit® L100, Eudragit® S100 и их смеси.

44. Способ по любому из пп. 34-43, в котором на Стадии В) воду или смесь воды и изопропилового спирта используют для приготовления одного или нескольких раствора(ов) для нанесения покрытия.

ФИГ.1

