

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201990757** (13) **A2**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2019.11.29**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.04.18**

(51) Int. Cl. *A61K 31/4709* (2006.01)  
*A61K 9/22* (2006.01)  
*A61K 47/38* (2006.01)  
*A61P 25/14* (2006.01)

---

(54) **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ЦИЛОСТАЗОЛА ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ**

---

(31) **2018117568**

(32) **2018.05.11**

(33) **RU**

(71) Заявитель:  
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ  
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ  
"ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" (RU)**

(72) Изобретатель:  
**Бенишвили Аллан Герович,  
Морозова Маргарита Алексеевна,  
Запольский Максим Эдуардович (RU),  
Зито Филомена (IT)**

(74) Представитель:  
**Ловцов С.В., Левчук Д.В., Вилесов  
А.С., Коптева Т.В., Ясинский С.Я.,  
Гавриков К.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к области хими-ко-фармацевтической промышленности и медицины и касается новой фармацевтической композиции цилостазола замедленного высвобождения для профилактики перемежающейся хромоты и вторичных инсультов.

**A2**

**201990757**

**201990757**

**A2**

## **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ЦИЛОСТАЗОЛА ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ**

Изобретение относится к области химико-фармацевтической промышленности и медицины и касается новой фармацевтической композиции цилостазола замедленного высвобождения для профилактики перемежающейся хромоты и вторичных инсультов.

Перемежающаяся хромота – состояние, которое возникает на фоне окклюзионно-стенотических процессов в артериях нижних конечностей. Пациенты описывают ее как боли, судороги, усталость, чаще всего в икроножных мышцах, при физической нагрузке. Типичная картина: больной может пройти 100 м, после чего у него появляются боли в икроножных мышцах, которые вынуждают его остановиться. Кратковременный отдых уменьшает или купирует боли, и человек может продолжать ходьбу. Перемежающаяся хромота – часть более обширного симптомокомплекса «ишемии нижних конечностей».

По принятой в России классификации [Клиническая ангиология. Практическое руководство в 2-х тт. / под ред. акад. А.В. Покровского. М.: Медицина, 2004] ишемия нижних конечностей подразделяется на 4 степени. Ишемия нижних конечностей I степени характеризуется тем, что у пациента имеется поражение артерий нижних конечностей, но при этом пациент не испытывает болей или дискомфорта, или они возникают при прохождении более 1000 м. Ишемия нижних конечностей II степени по своей тяжести делится на ишемию степени IIa и степени IIб. Разница заключается в дистанции ходьбы без болей (так называемой дистанции безболевого ходьбы (ДБХ)): при ишемии степени IIa больные проходят от 200 до 1000 м, а при ишемии степени IIб это расстояние составляет менее 200 м. Следующие степени ишемии, III и IV, без надлежащего лечения приводят к потере конечности и обычно объединяются под термином «критическая ишемия». При ишемии III степени к патологической картине присоединяются постоянные боли в ногах в покое, требующие регулярного обезболивания. Ишемия IV степени является финальной стадией развития заболевания и характеризуется появлением трофических язв на ногах или гангрены.

Пациенты с ишемией I степени обычно не нуждаются в проведении специального лечения, направленного на увеличение ДБХ. Необходима коррекция факторов риска.

Больным со II степенью ишемии, т.е. собственно с перемежающейся хромотой требуется назначение препаратов, увеличивающих расстояние безболевого ходьбы.

В неврологии к распространенным заболеваниям относится инсульт, в результате которого происходит нарушение циркуляции крови в головном мозге человека. При неоказании первой медицинской помощи инсульт может привести к летальному исходу.

Вторичный инсульт представляет довольно частое явление. Многие люди, которые перенесли ишемическую атаку один раз, находятся в зоне риска повторного инсульта.

Часто вторичный инсульт возникает вследствие несоблюдения предписаний врача. В результате существенно возрастает риск повторного инсульта. Как свидетельствует статистика, в половине случаев он возникает вследствие того, что человек начинает считать себя полностью здоровым.

Профилактика перемежающейся хромоты и вторичных инсультов после подтверждения наличия заболевания артерий конечностей и ишемического характера болей начинается с коррекции факторов риска: отказа от курения, нормализации артериального давления, приведения в норму уровня глюкозы крови и гликированного гемоглобина. С этой целью пациент должен быть консультирован терапевтом или кардиологом, эндокринологом.

В настоящее время для профилактики перемежающейся хромоты и вторичных инсультов широко применяют различные лекарственные средства.

Пациентам с перемежающейся хромотой назначают гиполипидемические средства. Доказано, что коррекция гиперлипидемии не только положительно влияет на снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, что актуально также для профилактики вторичных инсультов, но и увеличивает ДБХ. В группе пациентов, принимавших симвастатин, в исследовании, опубликованном Mondillo и соавторами, максимальная дистанция ходьбы (МДХ) увеличилась на 121% по сравнению с МДХ в группе плацебо, а 80 мг аторвастатина увеличили расстояние безболевого ходьбы на 22% [Mondillo S., Ballo P., Barbati R., Guerrini F., Ammataro T., Agricola E., Pastore M., Borrello F., Belcastro M., Picchi A., Nami R. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease // *Am J Med.* 2003 Apr 1. Vol. 114 (5). P. 359-364]. По результатам метаанализа, проведенного Momsen и соавторами, применение статинов у пациентов с перемежающейся хромотой увеличивает МДХ на 163 м (95% доверительный интервал: 83–242 м) [Momsen A.H., Jensen M.B., Norager C.B., Madsen M.R., Vestersgaard-Andersen T., Lindholt J.S. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Oct. Vol. 38 (4). P. 463-474].

Для профилактики перемежающейся хромоты и вторичных инсультов важно также принимать антиагреганты. Существуют доказательства, что длительное использование тромбоцитарных антиагрегантных препаратов не только снижает риск возникновения сердечно-сосудистых событий, но и увеличивает расстояние безболевого ходьбы. В метаанализе Momsen применение антиагрегантов было связано с увеличением дистанции ходьбы на 59 м (95% доверительный интервал: 37-81 м) [Momsen A.H., Jensen M.B., Norager C.B., Madsen M.R., Vestersgaard-Andersen T., Lindholt J.S. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009, Vol. 38 (4). P. 463-474]. В нашей стране единственный доступный

антиагрегант из этой анализировавшейся серии – тиклопидин (препараты ацетилсалициловой кислоты не исследовались с подобными целями). В исследовании Arcan при приеме тиклопидина МДХ увеличилась на 39% [Arcan J.C., Blanchard J., Boissel J.P., Destors J.M., Panak E. Multicenter double-blind study of ticlopidine in the treatment of intermittent claudication and the prevention of its complications // *Angiology*. 1988, Vol. 39 (9). P. 802-811].

Также следует упомянуть о так называемой тренировочной ходьбе. Как ни удивительно, именно тренировочная ходьба обладает самой большой доказательной базой в плане эффективности лечения перемежающейся хромоты. Во многих работах особо подчеркивается, что наилучшие результаты достигаются при выполнении упражнений под руководством инструкторов. В исследованиях по оценке упражнений, проводимых под руководством инструкторов, доказаны увеличение толерантности к физической нагрузке и уменьшение степени болевого синдрома при ходьбе [Hiatt W., Wolfel E., Meier R., Regensteiner J. Superiority of treadmill walking exercise vs. strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response // *Circulation*. 1994. Vol. 90. P. 1866–1874]. Таким образом, больной с перемежающейся хромотой должен регулярно ходить и посвящать этому занятию не менее 30 минут в день.

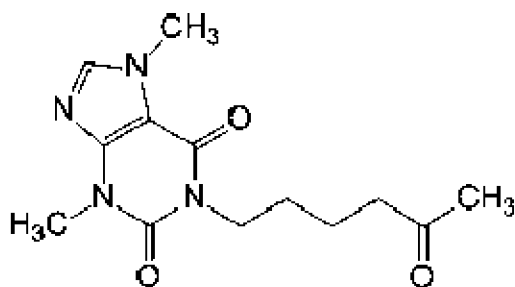
Лекарственные средства, которые традиционно применяются для увеличения ДБХ, преимущественно относятся к классу ингибиторов фосфодиэстеразы типа III (ФДЭ-III), накапливающих циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) в клетках. За рубежом чаще всего применяются цилостазол и пентоксифиллин, в нашей стране зарегистрирован пока только последний препарат.

Препараты из этой группы ингибируют фосфодиэстеразу типа III, основное количество которой в организме находится именно в сердечной мышце. Ингибирование данного фермента приводит к увеличению концентрации цАМФ, это вызывает вход ионов кальция в клетку через кальциевые каналы, что, в свою очередь, увеличивает инотропный потенциал миокарда. Помимо положительного инотропного действия, ингибиторы ФДЭ-III вызывают системную и легочную вазодилатацию, которая обусловлена повышением концентрации цАМФ. В связи с этим ингибиторы ФДЭ-III нельзя рассматривать как чисто прессорные препараты. Ингибиторы ФДЭ-III оказывают комплексное гемодинамическое действие: положительный инотропный эффект сочетается с расширением сосудов. Необходимо отметить, что подобное специфическое влияние на гемодинамику (которое сопровождается повышением сердечного выброса, снижением давления заклинивания в легочных капиллярах и уменьшением системного сосудистого сопротивления) не приводит к сколько-нибудь заметному росту частоты сердечных сокращений (ЧСС) и почти не увеличивает потребление кислорода в миокарде ( $MVO_2$ ).

Пентоксифиллин на сегодняшний день – самое часто назначаемое средство у больных с ишемией нижних конечностей с самой большой доказательной базой [Salhiyyah K., Senanayake

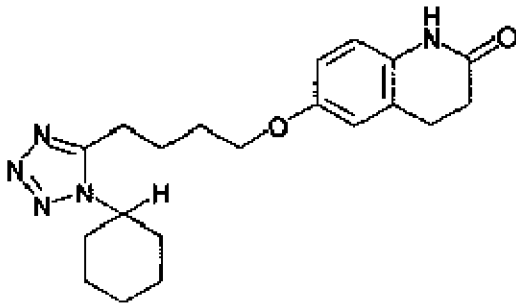
E., Abdel-Hadi M., Booth A., Michaels J.A. Pentoxifylline for intermittent claudication // Cochrane Database Syst Rev. 2012, 18. Vol. 1. CD005262].

Однако применение данного средства ограничено значительным количеством побочных эффектов, таких как отрыжка, вздутие живота, дискомфорт или расстройство желудка, тошнота, рвота, диспепсия, головокружение, которые проявляются относительно часто, а также тяжелых нежелательных явлений, таких как стенокардия, учащенное сердцебиение, реакции гиперчувствительности, зуд, сыпь, крапивница, кровотечения, галлюцинации, аритмия и асептический менингит, которые проявляются редко (см. инструкцию к препарату TRENTAL®). Противопоказания к применению пентоксифиллина включают геморрагический инсульт или риск повторного инсульта.



пентоксифиллин

Цилостазол, или 6-[4-(1-циклогексил-1H-тетразол-5-ил)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил (см. формулу ниже), – селективный ингибитор фосфодиэстеразы III типа, ингибирует агрегацию тромбоцитов, обладает вазодилатирующим эффектом и является важным как для профилактики перемежающейся хромоты, так и вторичных инсультов (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002; Shinohara, 2010; Lee, 2011). В дозировке 100 мг два раза в день препарат увеличивает дистанцию безболевого ходьбы (ДБХ) на 40–60% по сравнению с плацебо после 12–24 недель лечения [Hirsch A. T., Haskal Z. J., Hertzner N. R. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. №6. P. 1239-1312]. Цилостазол, однако, на территории Российской Федерации не зарегистрирован. Другим препятствием к его широкому применению служит необходимость отсутствия у пациента сопутствующей патологии в виде хронической сердечной недостаточности любого класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA), а также ограничения, введенные европейским медицинским агентством на его использование в 2013 г. в связи с высокой вероятностью побочных эффектов [European Medicines Agency recommends restricting use of cilostazol-containing medicines. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/03/WC50014067.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/03/WC50014067.pdf)].



цилостазол

Известен орально распадающийся порошок цилостазола, не требующий запивания водой, применяемый для предотвращения рецидива церебрального инфаркта. Для этого в фармацевтический препарат включают от 10 до 20 вес.% цилостазола и от 70 до 79,5 вес.% маннита [RU2426529, ОРАЛЬНО РАСПАДАЮЩИЙСЯ ПОРОШОК, СОДЕРЖАЩИЙ ЦИЛОСТАЗОЛ И МАННИТ, 20.08.2011].

Известно, что цилостазол в виде лекарственных форм немедленного высвобождения может вызывать серьезные побочные реакции, когда концентрация цилостазола в крови резко возрастает. Известные побочные эффекты, связанные с резким увеличением концентрации цилостазола в крови, включают головную боль, аномальный стул, диарею, головокружение и учащенное сердцебиение.

Для решения этой проблемы были разработаны формы цилостазола с пролонгированным высвобождением, которые после введения обеспечивают более стабильную концентрацию цилостазола в крови, что способствует уменьшению побочных эффектов. Кроме того, формы с пролонгированным высвобождением можно принимать только один раз в день, тем самым облегчая соблюдение режима лечения пациентом.

Известна твердая фармацевтическая композиция, имеющая высокую физическую прочность, отличные свойства высвобождения лекарственного средства и усвояемость наполнителей при применении, которая включает (а) активный лечебный ингредиент – цилостазол и (б) предварительно клейстеризованный (прежелатинизированный) крахмал в количестве от 10 до 90% по массе. Прежелатинизированный крахмал изготавливается с помощью предварительной клейстеризации кукурузного крахмала, что обеспечивает получение твердой лекарственной композиции с замедленным высвобождением [RU2390332, ТВЕРДАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, 27.05.2010]. Недостатком прежелатинизированного крахмала является плохая прессуемость, что значительно затрудняет процесс получения таблеток, обладающих достаточной прочностью, с использованием этого вспомогательного вещества.

Известно лекарственное средство с замедленным высвобождением, содержащее гранулы, включающие в себя: (А) кристаллы цилостазола; и (В) сложный эфир глицерина и

жирной кислоты и/или сложный эфир полиглицерина и жирной кислоты; причем средний диаметр частицы гранул изменяется в интервале от 40 до 200 мкм и доля ингредиентов (В) составляет от 50 до 2000 мас.ч. на 100 мас.ч. ингредиента (А) [RU2443406, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОДЕРЖАЩИХ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЕЩЕСТВО ВОСКОВЫХ МАТРИЧНЫХ ЧАСТИЦ, ЭКСТРУДЕР ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СПОСОБЕ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, СОДЕРЖАЩЕЕ ЦИЛОСТАЗОЛ, 27.02.2012]. Недостатком такого технического решения является сложность и высокая стоимость процесса производства готовой лекарственной формы, при котором гранулы, содержащие цилостазол, получают экструзией горячего расплава цилостазола и сложного эфира глицерина и жирной кислоты и/или сложного эфира полиглицерина.

Известно использование гидроксипропилметилцеллюлозы низкой вязкости для контроля высвобождения цилостазола в источнике [KR20070024254, SUSTAINED-RELEASE TABLETS COMPRISING CILOSTAZOL, 02.03.2007], где описывается таблетка с замедленным высвобождением, содержащая цилостазол, для возможности введения один раз в день и предотвращения значительного увеличения концентрации цилостазола в крови для уменьшения побочных эффектов цилостазола. Таблетка с замедленным высвобождением матричного типа, содержащая цилостазол, отличается тем, что высвобождение цилостазола контролируется с использованием низковязкой гидроксипропилметилцеллюлозы в количестве 15-50 мас.%. Таблетка содержит 15-45 мас.% цилостазола и 5-70 мас.% фармацевтически приемлемых наполнителей, причем в качестве связующего используется повидон. Недостатком данного технического решения является применение в качестве замедлителя высвобождения цилостазола низковязкого гидрофильного полимера, который необходимо добавлять в лекарственную форму в большом количестве. Такой подход может негативно сказаться на механической прочности таблеток.

Наиболее близким к настоящему изобретению является источник [EP3023094, NOVEL FORMULATION OF CILOSTAZOL, 25.05.2016], описывающий фармацевтическую композицию в твердой форме, содержащую цилостазол или его соль, целлюлозу, разбавитель и смазывающее вещество. Фармацевтическая композиция характеризуется профилем содержания в плазме крови *in vivo* для цилостазола  $C_{24h} / C_{max} > 0,25$ . Заявлен широкий спектр вспомогательных компонентов, в том числе, когда целлюлоза представляет собой ГПМЦ, этилцеллюлозу или их комбинацию; разбавитель представляет собой лактозу, микрокристаллическую целлюлозу или их комбинацию; и смазывающим является стеарат магния, стеариновая кислота или их комбинация.

При этом описанные и протестированные составы содержат только следующий набор компонентов: цилостазол, лактоза безводная, гидроксипропилметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и стеариновая кислота. Недостатком данного технического решения является присутствие в

готовой лекарственной форме этилцеллюлозы, которая является дорогостоящим вспомогательным веществом.

Для выбора составов таблеток с модифицированным высвобождением были протестированы пролонгирующие агенты и наполнители, использование которых позволяет добиться замедленного высвобождения цилостазола. При этом был подобран состав наполнителей и пролонгирующего компонента, который позволяет получать твердую лекарственную форму на обычной схеме производства без специального технологического оборудования.

Неожиданно, авторы изобретения обнаружили, что новая композиция цилостазола замедленного высвобождения для профилактики перемежающейся хромоты и вторичных инсультов согласно изобретению обладает улучшенными фармакокинетическими параметрами, механическими свойствами и повышенной стабильностью по сравнению с прототипом.

Задачей настоящего изобретения является расширение арсенала лекарственных средств для профилактики перемежающейся хромоты и вторичных инсультов на основе цилостазола, а также создание готовой лекарственной формы, характеризующейся улучшенными фармакокинетическими параметрами, механическими свойствами и повышенной стабильностью по сравнению с прототипом.

Технические результаты:

- расширение спектра лекарственных средств для лечения (профилактики) перемежающейся хромоты и вторичных инсультов;
- повышение механических свойств и повышение стабильности композиции, содержащей цилостазол;
- улучшение фармакокинетических параметров композиции, содержащей цилостазол;
- облегчение соблюдения режима лечения (профилактики) пациентом.

Поставленная задача решается, а технический результат достигается созданием твердой фармацевтической композицией замедленного высвобождения для профилактики перемежающейся хромоты и вторичных инсультов, содержащая цилостазол в качестве активного компонента, а также вспомогательные вещества в следующих соотношениях, масс. %:

Цилостазол	3,5-55,0;
Лактоза	15,0-35,0;
Микрокристаллическая целлюлоза	25,0-32,0;
Гидроксипропилметилцеллюлоза низкой вязкости	0,5-1,5;
Тальк	0,5-1,0;
Диоксид кремния	0,1-0,5;



Стеарат магния 0,5-1,5;

Гидроксипропилметилцеллюлоза высокой вязкости 5,0-25,0.

Согласно предпочтительным вариантам реализации указанный технический результат также достигается тем, что:

- фармацевтическая композиция содержит, мас. %:

Цилостазол 25,00;

Лактозы моногидрат 33,55;

Микрокристаллическая целлюлоза 31,25;

Гидроксипропилметилцеллюлоза низкой вязкости 0,95;

Тальк 0,625;

Диоксид кремния коллоидный 0,125;

Стеарат магния 1,00;

Гидроксипропилметилцеллюлоза высокой вязкости 7,5.

- фармацевтическая композиция содержит, мас. %:

Цилостазол 25,00;

Лактозы моногидрат 28,80;

Микрокристаллическая целлюлоза 28,50;

Гидроксипропилметилцеллюлоза низкой вязкости 0,95;

Тальк 0,625;

Диоксид кремния коллоидный 0,125;

Стеарат магния 1,00;

Гидроксипропилметилцеллюлоза высокой вязкости 15,0.

- фармацевтическая композиция содержит, мас. %:

Цилостазол 25,00;

Лактозы моногидрат 16,05;

Микрокристаллическая целлюлоза 31,25;

Гидроксипропилметилцеллюлоза низкой вязкости 0,95;

Тальк 0,625;

Диоксид кремния коллоидный 0,125;

Стеарат магния 1,00;

Гидроксипропилметилцеллюлоза высокой вязкости 25,0.

- время высвобождения 50% цилостазола находится в диапазоне от 3,0 до 13,5 часов.

Поставленная задача также осуществляется, а технический результат достигается применением упомянутой фармацевтической композиции для профилактики перемежающейся хромоты и вторичных инсультов.

В предпочтительном варианте реализации изобретения твердая фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что, что время высвобождения 50% цилостазола из готовой лекарственной формы в тесте на растворение *in vitro*, описанном в Примере 2 ниже, находится в диапазоне от 3,0 до 13,5 часов.

Возможность осуществления изобретения может быть продемонстрирована представленными ниже примерами, которые иллюстрируют, но не ограничивают изобретение.

Пример 1. Получение таблетки замедленного высвобождения.

В установку для грануляции и сушки технологией псевдоожижения загружают просеянные гидроксипропилметилцеллюлозу низкой вязкости (Methocel E3 или иной марки) и цилостазол и запускают процесс гранулирования, используя в качестве увлажнителя воду. Процесс сушки продолжают до достижения показателя «потери в массе при высушивании» значения  $3,0 \pm 0,5$  %.

По окончании процесса гранулирования полученный сухой гранулят калибруют через металлическое сито с диаметром отверстий 0,8 мм (фракцию с размером гранул крупнее 0,8 мм протирают через сито принудительно).

В смеситель барабанного типа загружают просеянную микрокристаллическую целлюлозу, откалиброванный гранулят и просеянную лактозу. Перемешивают в течение 2-4 минут. Затем загружают просеянный тальк, кремния диоксид коллоидный, перемешивают в течение 2-3 минут, затем загружают просеянный магния стеарат, гидроксипропилметилцеллюлозу высокой вязкости (Methocel K4M или иной марки), перемешивают в течение 1-2 минут.

Таблеточную массу прессуют на ротационном прессе, используя пуансоны круглой формы (глубокая сфера) диаметром  $8,0 \pm 0,2$  мм.

Таблица 1. Состав таблеток замедленного высвобождения

Компонент	Количество									
	Состав 1		Состав 2		Состав 3		Состав 4		Состав 5	
	Мас-са, мг	мас. %	Мас-са, мг	мас. %	Мас-са, мг	мас. %	Мас-са, мг	мас. %	Мас-са, мг	мас. %
Цилостазол	200,0	25,00	200,0	25,00	200,0	25,00	28,0	3,50	427,2	53,40
Лактозы моногидрат	268,4	33,55	230,4	28,80	128,4	16,05	280,0	35,00	120,0	15,00
Микрокристаллическая целлюлоза	250,0	31,25	228,0	28,50	250,0	31,25	256,0	32,00	200,0	25,0

Гидрокси-пропилмети-л-целлюлоза низкой вязкости	7,6	0,950	7,6	0,950	7,6	0,950	12,0	1,50	4,0	0,50
Тальк	5,0	0,625	5,0	0,625	5,0	0,625	8,0	1,00	4,0	0,50
Диоксид кремния коллоидный	1,0	0,125	1,0	0,125	1,0	0,125	4,0	0,50	0,8	0,10
Стеарат магния	8,0	1,000	8,0	1,000	8,0	1,000	12,0	1,50	4,0	0,50
Гидрокси-пропилмети-л-целлюлоза высокой вязкости	60,0	7,500	120,0	15,000	200,0	25,000	200,0	25,000	40,0	5,000

Также были получены таблетки с составом прототипа по источнику EP3023094, Пример 12 (Состав б), показавшим лучший профиль высвобождения:

Компонент	Масса, мг	Масс. %
Цилостазол	200	27,25
Лактоза безводная	160	21,80
Гидроксипропилметилцеллюлоза 30		4,09
Этил целлюлоза	330	41,25
Стеариновая кислота	14	5,61

Пример 2. Исследование параметров высвобождения.

Для исследования высвобождения цилостазола из фармацевтической композиции по настоящему изобретению таблетки по Примеру 1 помещают в шесть сосудов для растворения (USP Apparatus II) при  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}$ , добавляют 900 мл растворяющей среды (0,1 М HCl) и перемешивают со скоростью мешалки 50 об/мин в течении 24 часов. В заданные временные точки отбирают аликвоты среды для растворения объемом 5 мл для определения концентрации цилостазола. Аликвоты отбирают из зоны, расположенной на середине между поверхностью среды для растворения и вершиной перемешивающих лопастей и не менее чем на 1 см от стенки сосуда. Отобранные аликвоты фильтруют через фильтр 0,45 мкм. Измеряют УФ-

поглощение раствора на спектрофотометре (Perkin Elmer Lambda 35) при длине волны 290 нм и рассчитывают концентрацию цилостазола.

Профиль высвобождения цилостазола из таблетки характеризуется тем, что за период времени в диапазоне от 3 до 13,5 часов высвобождается 50% от общего количества действующего вещества.

Таблица 2. Высвобождение цилостазола из таблеток по изобретению и прототипа

Время, час	Высвобождение цилостазола, %									
	0,5	1	2	3	4	6	8	12	18	24
Состав 1	25	32	41	49	67	84	89	94	97	98
Состав 2	3	6	10	15	22	35	46	65	86	95
Состав 3	1	2	4	7	11	19	28	44	65	81
Состав 4	1	2	3	5	9	17	24	36	59	76
Состав 5	26	35	47	53	70	85	90	94	98	99
Состав 6 (прототип)	3,5	6,5	12,5	18,3	24,3	36,6	48,5	71	86,4	94,6

Пример 3. Исследование фармакокинетики таблеток замедленного высвобождения.

Цель исследования: определение фармакокинетики цилостазола в плазме крови кроликов после однократного введения таблетированных форм цилостазола (таблетки замедленного высвобождения по Примеру 1 и таблетка согласно прототипу).

Исследование проведено на 10 кроликах-самцах массой  $2,4 \pm 0,52$  кг, содержащихся в стандартных условиях вивария. Животным однократно через зонд вводили 1 таблетку замедленного высвобождения согласно изобретению или 1 таблетку согласно прототипу. Образцы крови отбирали из краевой ушной вены через дискретные интервалы времени (0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 16; 24; 48 часа).

Количественное определение в плазме крови кроликов проводили методом ВЭЖХ с пределом детектирования 25 нг/мл.

Полученные экспериментальные данные предварительно были подвергнуты статистической обработке с помощью программы Statistica 6.0.

Сравнительный анализ основных фармакокинетических параметров показал, что время достижения максимальной концентрации цилостазола в плазме для заявленных таблеток замедленного высвобождения составов 1-5 составило  $3,00 \pm 0,15$  ч,  $8,50 \pm 1,10$  ч,  $13,80 \pm 0,28$  ч,  $14,20 \pm 0,30$  ч,  $2,90 \pm 0,25$  ч по прототипу –  $8,18 \pm 0,72$  ч (см. Таблицу 3). Составы 1 и 5 с уменьшенным количеством замедлителя ожидаемо показывают время достижения максимальной концентрации ниже, чем у прототипа, однако могут быть предпочтительны для ряда применений в силу короткого периода полувыведения действующего вещества. Состав 2

сравним с ним по показателям. Величины  $T_{max}$  (время достижения максимальной концентрации действующего вещества в плазме) для Составов 3 и 4 заявленных таблеток замедленного высвобождения превосходят таблетки прототипа с установленным достоверным различием ( $p < 0.05$ ).

Период полувыведения для пролонгированных лекарственных форм согласно изобретению для составов 1-5 составил  $5,75 \pm 1,50$  ч,  $10,12 \pm 2,54$  ч,  $15,84 \pm 2,80$  ч,  $16,44 \pm 2,80$  ч,  $5,87 \pm 1,20$  ч, для таблеток по прототипу –  $10,76 \pm 2,78$  ч.

Таким образом, исследования показывают, что фармакокинетические параметры новой таблетки замедленного высвобождения (время достижения максимальной концентрации и период полувыведения) не хуже, чем у прототипа, а составы с оптимально подобранным количеством вспомогательных компонентов показывают улучшенные результаты. Препарат по изобретению высвобождает действующее вещество в соответствии с заданными характеристиками в желудочно-кишечном тракте, при этом сохраняя преимущества в виде относительно короткого периода полувыведения.

Таблица 3. Фармакокинетические параметры цилостазола в плазме крови кроликов после однократного введения в дозе 200 мг.

	$T_{max}$ , час среднее	SD	$T_{1/2}$ , час среднее	SD
Состав 1	3,00	0,15	5,75	1,50
Состав 2	8,50	1,10	10,12	2,54
Состав 3	13,80	0,28	15,84	2,80
Состав 4	14,20	0,30	16,44	2,80
Состав 5	2,90	0,25	5,87	1,20
Состав 6 (прототип)	8,18	0,72	10,76	2,78

Пример 4. Определение стабильности таблеток замедленного высвобождения методом ускоренного старения.

Исследование стабильности проводили в сравнении с композицией прототипа (Состав б). Цель исследования: определение стабильности пролонгированной лекарственной формы по Примеру 1.

Таблетки, полученные в соответствии с Примером 1, упаковывали в блистеры из алюминиевой фольги ('Alu-Alu') и помещали в климатическую камеру в условия ускоренных испытаний. Содержание действующего вещества цилостазола определяли методом ВЭЖХ с использованием стандартов.

Метод «ускоренного старения» заключается в выдерживании испытуемого лекарственного средства при температурах и влажности, превышающих температуру и влажность его хранения в процессе обращения. При повышенных температурах, как правило, ускоряются протекающие в лекарственных средствах физико-химические процессы, приводящие со временем к нежелательным изменениям качества. Таким образом, при повышенной температуре промежуток времени, в течение которого контролируемые показатели качества лекарственного средства сохраняются в допустимых пределах (экспериментальный срок годности), искусственно сокращается в сравнении со сроком годности при температуре хранения. Это позволяет значительно сократить время, необходимое для установления срока годности.

По результатам, полученным в процессе «ускоренного старения» лекарственного средства, можно решить также обратную задачу, т.е. установить температуру хранения, обеспечивающую какой-либо заданный срок годности.

Срок годности (С) при температуре хранения ( $t_{xp}$ ) связан с экспериментальным сроком годности ( $C_э$ ) при повышенной температуре экспериментального хранения ( $t_э$ ) следующей зависимостью:

$$C = K \cdot C_э,$$

где коэффициент соответствия  $K = A^{t_э - t_{xp}}$ .

Температурный коэффициент скорости химической реакции (А) принят равным 2,5. Приведенная зависимость основана на правиле Вант-Гоффа о 2-4-кратном росте скоростей химических реакций при увеличении температуры на 10°C.

В соответствии с ОФС.1.1.0009.15 значение коэффициента соответствия (К) в зависимости от выбранного температурного интервала ( $t_э - t_{xp}$ ), равного 30°C, составляет 15,6. Срок экспериментального хранения при выбранном сроке годности 3 года составляет 71 сутки.

Статистическую обработку параметров проводят с помощью статистического пакета SPSS Statistics 19.0.

Установлено, что после 71 суток хранения в условиях метода ускоренного старения таблетки замедленного высвобождения по настоящему изобретению обладают статистически достоверно увеличенной стабильностью и остаются химически чистыми. Таблетки, полученные в соответствии с прототипом, остаются химически чистыми в течение менее 10 суток, далее содержание действующего вещества Цилостазола уменьшается более чем на 3%. То есть таблетки по настоящему изобретению являются значительно более стабильными по сравнению с прототипом.

Таблица 4. Оценка стабильности при хранении методом ускоренного старения в сравнении с прототипом

время хранения при $(t_3 - t_{xp}) = 30^\circ\text{C}$ , сутки	Обнаруженное по данным ВЭЖХ количество действующего вещества цилостазола в % от теоретического содержания					
	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5	Состав 6 (прототип)
0	100	100	100	100	100	100
10	100	100	100	100	100	99,9
20	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,5
30	99,9	99,9	99,9	99,9	99,8	99,1
40	99,9	99,9	99,9	99,9	99,8	98,4
50	99,9	99,9	99,9	99,9	99,8	98,0
60	99,9	99,9	99,9	99,8	99,7	97,2
71	99,9	99,9	99,9	99,6	99,5	96,8

Пример 5. Определение механической прочности и истираемости таблеток замедленного высвобождения.

Определение и нормирование механической прочности таблеток необходимо как в условиях промышленного производства (например, процесс покрытия таблеток и фасовка), так и для обеспечения потребительских свойств препарата (сохранение целостности таблетки при извлечении из упаковки) в соответствии с ОФС.1.4.2.0011.15.

Оборудование для определения механической прочности таблеток представляет собой два расположенных друг против друга зажима, один из которых может перемещаться по направлению к другому. Плоскости поверхностей зажимов перпендикулярны направлению движения. Сдавливающие поверхности зажимов должны быть плоскими и превосходить по размеру зону контакта с таблеткой. Прибор должен обеспечивать прекращение сдавливания при любом нарушении целостности таблеток. Прибор калибруют с использованием системы, обеспечивающей точность 1 Н (ньютон).

Таблетку помещают между зажимами ребром по отношению к движущейся части прибора. Таблетку, поставленную на ребро, сжимают до разрушения. Измерения проводят для 10 таблеток. Перед каждым измерением тщательно удаляют все фрагменты предыдущей таблетки.

Истираемость выражают потерей в массе, вычисленной в процентах от исходной массы испытуемых таблеток.

Прибор состоит из барабана со съемной крышкой, диаметром около 200 мм и глубиной около 38 мм, изготовленного из прозрачного синтетического полимера; внутренние поверхности барабана должны быть отполированы и не должны электризоваться. По внутреннему периметру стенки барабана расположены 12 лопастей (35×35 мм) под углом 20° к касательной барабана, которые при его вращении приводят в движение таблетки. Барабан крепится к горизонтальной оси устройства, обеспечивающего вращение барабана со скоростью 20 об/мин. Прибор должен автоматически выключаться по истечении заданного времени испытания.

10 таблеток, обеспыленных и взвешенных с точностью до 0,001 г, помещают в барабан, привинчивают крышку и включают устройство на 5 мин, что соответствует 100 оборотам барабана. По истечении установленного времени таблетки извлекают из барабана, обеспыливают и снова взвешивают с точностью до 0,001 г. Потеря в массе не должна превышать 3 %.

Если после испытания обнаруживают треснутые, расколотые или разбитые таблетки, результат испытания на истираемость признают неудовлетворительным.

Потеря в массе в каждом из дополнительных испытаний или средняя потеря в массе, вычисленная по результатам 3 испытаний, не должна превышать нормированное значение.

Таблица 5. Прочность и истираемость таблеток, содержащих цилостазол.

	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5	Состав 6 (прототип)
Средняя масса (мг)	800	800	800	800	800	734
Прочность (Н)	101,6 ± 1,7	100,5 ± 1,7	107,1 ± 2,3	109,2 ± 2,0	100,1 ± 1,2	95,5 ± 1,5
Потери при истирании	0,16 %	0,15 %	0,14 %	0,13	0,19	0,25 %

По результатам эксперимента полученные согласно заявленному изобретению таблетки замедленного высвобождения обладают высокой прочностью (более 100 Н), и прочностью на истираемость не менее 99,8%.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция замедленного высвобождения для профилактики перемежающейся хромоты и вторичных инсультов, содержащая цилостазол в качестве активного компонента, а также вспомогательные вещества в следующих соотношениях, мас. %:

Цилостазол	3,5-55,0;
Лактоза	15,0-35,0;
Микрокристаллическая целлюлоза	25,0-32,0;
Гидроксипропилметилцеллюлоза низкой вязкости	0,5-1,5;
Тальк	0,5-1,0;
Диоксид кремния	0,1-0,5;
Стеарат магния	0,5-1,5;
Гидроксипропилметилцеллюлоза высокой вязкости	5,0-25,0.

2. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что упомянутая композиция содержит, мас. %:

Цилостазол	25,00;
Лактозы моногидрат	33,55;
Микрокристаллическая целлюлоза	31,25;
Гидроксипропилметилцеллюлоза низкой вязкости	0,95;
Тальк	0,625;
Диоксид кремния коллоидный	0,125;
Стеарат магния	1,00;
Гидроксипропилметилцеллюлоза высокой вязкости	7,50.

3. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что упомянутая композиция содержит, мас. %:

Цилостазол	25,00;
Лактозы моногидрат	28,80;
Микрокристаллическая целлюлоза	28,50;
Гидроксипропилметилцеллюлоза низкой вязкости	0,95;
Тальк	0,625;
Диоксид кремния коллоидный	0,125;
Стеарат магния	1,00;
Гидроксипропилметилцеллюлоза высокой вязкости	15,00.

4. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что упомянутая композиция содержит, мас. %:

Цилостазол	25,00;
Лактозы моногидрат	16,05;
Микрокристаллическая целлюлоза	31,25;
Гидроксипропилметилцеллюлоза низкой вязкости	0,95;
Тальк	0,625;
Диоксид кремния коллоидный	0,125;
Стеарат магния	1,00;
Гидроксипропилметилцеллюлоза высокой вязкости	25,00.

5. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что время высвобождения 50% цилостазола находится в диапазоне от 3,0 до 13,5 часов.

6. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-5 для профилактики перемежающейся хромоты и вторичных инсультов.