

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091535** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.09.11

(22) Дата подачи заявки
2018.12.20

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ГИДРОСМИНА ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ОДИН РАЗ В СУТКИ**

(31) 17382877.3

(32) 2017.12.21

(33) EP

(86) PCT/EP2018/086053

(87) WO 2019/122051 2019.06.27

(71) Заявитель:
ФАЭС ФАРМА, С.А. (ES)

(72) Изобретатель:

Эрнандес Эрреро Гонсало, Ортега
Аспитарте Игнасио, Гонсалес Гарсиа
Таня, Гонсалес Урланга Лорена,
Беаскоа-Ансола Эсперанса, Висенте
Буллон Алехандро, Монтес Де Кампо
Нуриа, Сунье Негре Хосе Мария, Гуал
Пуйол Франсиско, Роио Каррерас
Мануэль, Нарди Рикарт Анна (ES)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к композиции, включающей гидросмин, отличающейся модифицированной скоростью высвобождения для введения один раз в сутки. Также обеспечивают применение указанной композиции в профилактике или лечении заболевания, выбираемого из хронической венозной недостаточности, варикозных вен, геморроя, отеков, метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени и диабетической нефропатии.

A1

202091535

202091535

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563577EA/042

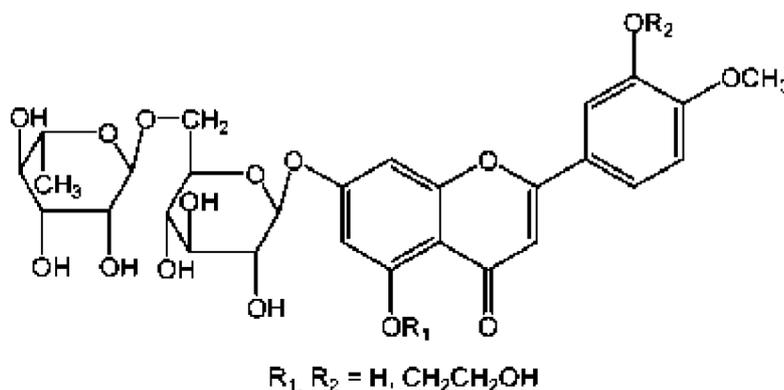
КОМПОЗИЦИЯ ГИДРОСМИНА ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ОДИН РАЗ В СУТКИ

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к композициям гидросмина модифицированного высвобождения для введения один раз в сутки и к применению таких композиций.

Предшествующий уровень техники изобретения

Диосмин гликозид является водонерастворимым флавоноидом, используемым в лечении заболеваний вен. Гидросмин является синтетическим производным диосмина, который, в противоположность с диосмином является растворимым в воде и в два раза сильнее. Гидросмин представляет собой смесь, состоящую преимущественно из 5-O-(2-гидроксиэтил)диосмина ($R_1=CH_2CH_2OH$ и $R_2=H$), 3'-O-(2-гидроксиэтил)диосмина ($R_1=H$ и $R_2=CH_2CH_2OH$) и 5,3'-ди-O-(2-гидроксиэтил)диосмина ($R_1=R_2=CH_2CH_2OH$). CAS номер 12050-44-4.



Гидросмин является вазопротективным средством, которое одобрено в нескольких странах для лечения хронической венозной недостаточности. Он доступен в пероральных капсулах, коммерчески доступных под наименованием Venosmil®. Такие капсулы содержат 200 мг гидросмина в качестве активного ингредиента и их вводят три раза в сутки.

Такие композиции обеспечивают быстрое высвобождение гидросмина, давая пик высокой концентрации гидросмина в плазме вскоре после перорального употребления. Это происходит из-за высокой растворимости гидросмина в воде.

Однако все еще существует необходимость в области техники в улучшенных композициях, содержащих повышенные дозы гидросмина, которые можно вводить один раз в сутки без быстрого высвобождения. Это может давать очевидное преимущество для пациентов по сравнению с доступными в настоящее время композициями, которые требуют применения три раза в сутки.

В настоящее время состояние области техники четко указывает на применение гидрофильных соединений для модифицированного высвобождения гидрофильных лекарственных средств. В Международной РСТ заявке WO 2011/143118 даже указано, что липиды, такие как жирные кислоты или триглицериды, не должны использоваться с

целью получения композиции модифицированного высвобождения активных фармацевтических ингредиентов. Bose A. et al., Saudi Pharmaceutical Journal, 2013, 21, 201-213 описывают применение гидрофильного полимера гидроксипропилметилцеллюлозы для получения композиции модифицированного высвобождения Итоприда, водорастворимого лекарственного средства. В международной РСТ заявке WO 2017/062027 указано, что предпочтительным путем улучшения модифицированного высвобождения водорастворимого Напроксена является использование образующих матрицу гидрофильных агентов, таких как производные целлюлозы, желатин или альгиновая кислота. Однако, это не единственное описание в предшествующей области техники, которое дает композиции модифицированного высвобождения, включающие гидросмин.

Настоящее изобретение в настоящее время обеспечивает первую композицию модифицированного высвобождения гидросмина с воспроизводимым профилем растворения и которая является стабильной во времени. Как будет очевидно из нижепредставленного описания и в противоположность состоянию области техники, это достижимо только с использованием гидрофобного высвобождающего средства.

Сущность изобретения

Изобретение решает проблему обеспечения композиции модифицированного высвобождения гидросмина, которая достигает желаемого терапевтического эффекта посредством введения один раз в сутки, с воспроизводимым профилем растворения и в лекарственной форме, которая является стабильной во времени. В контексте настоящего изобретения “воспроизводимый профиль растворения” понимают как профиль растворения с коэффициентом вариации или относительным стандартным отклонением (RSD) высвобождаемого *in vitro* количества гидросмина менее чем 10% (RSD <10%). Авторы изобретения обнаружили, что указанная проблема решается фармацевтической композицией по изобретению.

Соответственно, один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции модифицированного высвобождения, включающей:

- (i) от 200 мг до 1200 мг гидросмина;
- (ii) по меньшей мере один глицерид, состоящий из сложного эфира, полученного из глицерина и от одно до трех жирных кислот; и
- (iii) по меньшей мере один разбавитель, выбираемый из силикатированной микрокристаллической целлюлозы, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, мальтозы, карбоната кальция, карбоната магния, оксида магния, фосфата кальция, гидрофосфата кальция, кроскармеллозы натрия, кроссповидона, гликолата крахмала натрия, сахарозы или их смесей.

Настоящая композиция позволяет получить воспроизводимый (RSD <10%) профиль растворения модифицированного высвобождения непосредственно прессуемых таблеток гидросмина.

Во втором аспекте изобретение относится к способу прямого прессования для

получения фармацевтической композиции, как определено в настоящем описании, включающему стадии:

(а) смешивания гидросмина с по меньшей мере одним глицеридом, состоящим из сложного эфира, полученного из глицерина и одной-трех жирных кислот, по меньшей мере одного разбавителя, выбираемого из силикатированной микрокристаллической целлюлозы, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, мальтозы, карбоната кальция, карбоната магния, оксида магния, фосфата кальция, гидрофосфата кальция, кросскармеллозы натрия, кроссповидона, гликолата крахмала натрия, сахарозы или их смесей и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, независимо выбираемого из глидантов, наполнителей, дезинтегрирующих веществ и вяжущих веществ;

(b) прессования смеси стадии (а) в таблетки.

В третьем аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, как определено в настоящем описании, получаемой способом по изобретению.

В четвертом аспекте настоящее изобретение также относится к такой фармацевтической композиции для применения в качестве лекарственного препарата, предпочтительно в профилактике и/или лечении заболевания, выбираемого из хронической венозной недостаточности, варикозных вен, геморроя, отеков, метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени или диабетической нефропатии.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1. Профиль растворения гидросмина *in vitro* примерных фармацевтических композиций по изобретению, включающих глицеридные агенты модифицированного высвобождения. 1. Гидрогенизированное хлопковое масло (Lubritab®); 2. Глицерилпальмитостеарат (Precirol®); и 3. Глицерилбегенат (Compritrol®).

Фиг. 2. Профиль растворения гидросмина *in vitro* для сравнительных композиций, включающих различные гидрофильные вспомогательные вещества модифицированного высвобождения: 1. Metolose 4000SR 5%; 2. Metolose 1500SR 5%; и 3. Retadrcel 5%.

Фиг. 3. Профиль растворения гидросмина *in vitro* для сравнительной композиции, включающей стеариновую кислоту в качестве липофильного вспомогательного вещества модифицированного высвобождения.

Фиг. 4. Профиль растворения гидросмина *in vitro* примерных фармацевтических композиций по изобретению в увеличивающейся целевой прочности для: А. 19% Lubritab; В. 21% Lubritab; и С. 23% Lubritab.

Фиг. 5. Профиль растворения гидросмина *in vitro* примерных фармацевтических композиций по изобретению с увеличивающимися концентрациями Lubritab для таблеток с целевой твердостью: А. 150 Н; В. 175 Н; и С. 200 Н.

Фиг. 6. Получение таблеток по методике в WO 2011143118. А - Смесь просеянного гидросмина, Methocel® К100М, этилцеллюлозы и глицерилбегената; В и С - Водноспиртовой раствор с этилцеллюлозой; D и E - Паста, образующаяся после 10

минутного смешивания просеянного гидросмина, Methocel® K100M, этилцеллюлозы и глицерилбегената с водно-спиртовым раствором, содержащим этилцеллюлозу.

Подробное описание изобретения

Фармацевтическую композицию по изобретению можно вводить один раз в сутки с интервалом введения 24 ч со сходной системной биодоступностью, как таковая, полученная после введения композиции гидросмина немедленного высвобождения (Venosmil®), вводимой три раза в сутки с интервалом дозирования 8 часов. Следовательно, композиция модифицированного высвобождения по изобретению позволяет введение один раз в сутки, большее удобство для пациента с улучшением соответствующей комплаентности пациента, обеспечивая такую же системную биодоступность без увеличения побочных эффектов.

Авторы изобретения обнаружили, что, в противоположность имеющимся данным области техники, композиция водорастворимого активного фармацевтического ингредиента (API) с гидрофильными вспомогательными веществами модифицированного высвобождения (такими как гидроксипропилметилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза) или не имеет адекватных профилей растворения или они не являются воспроизводимыми (RSD <10%), или даже не являются стабильными. Это был случай, когда API являлся гидросмин. Обычной практикой в фармацевтике является то, что водорастворимый API может быть получен в виде композиции модифицированного высвобождения, если используется гидрофильный полимер, так как полимер набухает при контакте с водой и позволяет захваченному API медленно выходить из композиции. Однако, это неприменимо, когда фармацевтически активным ингредиентом является гидросмин.

Гидросмин демонстрирует средние значения насыпной плотности 0,30-0,60 г/мл и выявляемой 0,50-0,70 г/мл, что обозначает, что необходимая лекарственная форма для введения гидросмина в желаемой композиции (600 мг) займет объем, больший, чем 1 мл. Вот почему фармацевтические формы типа микрогранул или “пеллет” необходимо исключить из-за большого объема, который они имеют, и следовательно затрудненного перорального введения; также фармацевтических капсул, образующихся в их комбинации пролонгированного высвобождения, необходимо избегать. Следовательно, фармацевтическая пероральная лекарственная форма предпочтительно будет образованной в результате прямого прессования, что позволит уменьшить объем, занимаемый гидросмином. Однако гидросмин имеет плохие свойства прямого прессования, что будет очевидно из следующих параграфов.

Экспертная система SeDeM® показывает соответствие материала для прямого прессования (P. Perez et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. 2006, 64, pp. 351-359; J.M. Sune-Negre et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. 2008, 69, pp. 1029-1039; J. E. Aguilar-Diaz et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. 2009, 73, pp. 414-423; A. Khan et al., Saudi Pharm. J. 2014, 22, pp. 433-444; J. M. Sunne Negre et al. (2011). SeDeM Diagram: A New Expert System for the Formulation of Drugs in Solid Form. Expert Systems for Human, Materials and Automation, Prof. Petrica Vizureanu

(Ed.), InTech). Определенные характерные параметры порошка принимают во внимание для разработки диаграммы SeDeM. Способ SeDeM основан на экспериментальном исследовании и количественном определении характеризующих параметров порошкообразных веществ, которые обеспечивает необходимую информацию о возможности использования вещества для технологии прямого прессования. Оцениваемыми параметрами являются следующие: насыпная или объемная масса (D_a), выявляемая плотность (D_c), пористость между частицами или индекс пористости (I_e), индекс Карра (I_C), индекс когезии (I_{cd}), соотношение Хауснера (I_H), угол откоса (α), скорость тока (∞), относительная влажность (%ОВ), гигроскопичность (%Н), размер частиц (%Pf) и индекс гомогенности (I_{Θ}). Следовательно, метод диаграмм SeDeM является математическим и графическим представлением характерных параметров порошка для исследования возможности прямого прессования различных активных и неактивных ингредиентов. В примере 1 показана диаграмма SeDem для гидросмина. Плохие результаты, полученные для гидросмина, были показателями, что он не подходит для прямого прессования, если только не будут тщательно выбраны подходящие вспомогательные вещества.

Вспомогательные вещества с температурой плавления ниже 100°C известны как вызывающие нежелательные эффекты во время прессования, такие как прилипание, образование комков, неравномерное распределение или дозирование. Такие эффекты усиливаются при увеличении значений концентрации вспомогательного вещества. Индекс прессуемости представляет собой показатель, насколько хорошо фармацевтический компонент в смеси отвечает на прессование, и рассчитывается из соотношения между температурой плавления и концентрацией указанного компонента в указанной смеси. При проведении прессования, известно, что поверхность вспомогательного вещества достигает температур 100°C . Липофильные вспомогательные вещества с температурой плавления ниже, чем 100°C , используются как смазывающие вещества, только если их концентрация ниже 10%, концентрация, выше которой вышеупомянутые эффекты перестают быть незначительными (Britten JR, Pilpel N., J. Pharm. Pharmacol., 1978, 30(11), 673-677; Graf E, Nada A. Studies on the direct compression of pharmaceuticals, XXIII. Pancreatin, 1) Effect of lubricants on enzyme activity after storage. Arch Pharm (Weinheim). 1986, 319 (9), 808-14; Edward J. Hanus, Louis D. K., Journal of Pharmaceutical Sciences, 1968, 57 (4), 677-684; E. N?rnberg and A. Hopp., Pharm. Technol., 1981, 168, 81-101; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6 Ed. 2009 p. 286). Принимая 100°C , как контрольную температуру, вместе с максимальной рабочей концентрацией липофильных вспомогательных веществ (10%), индекс прессуемости рассчитывается для получения: (температура плавления 100°C)/(концентрация 10%) = 10. Указанное значение 10 является оптимальным индексом прессуемости вспомогательного вещества, который оно может иметь для хорошего прессования. Соединения с такими значениями трудно найти, следовательно, в контексте настоящего изобретения, значение прессуемости 5 расценивается как минимальное значение, которое вспомогательное вещество должно иметь, чтобы рассматриваться как

возможное вспомогательное вещество для прессования. Вспомогательные вещества со значениями прессуемости менее, чем 5 должны быть исключены, как промышленно нежизнеспособные вспомогательные вещества, так как это обозначает проблемы прилипания или гетерогенности при прессовании.

Неожиданно в настоящее время было обнаружено, что фармацевтические композиции, включающие водорастворимый гидросмин API и гидрофобные средства модифицированного высвобождения с индексом прессуемости ниже, чем 5 (значения прессуемости такие низкие как 2) могут быть адекватно прессованы в промышленно осуществимые таблетки. Такие вспомогательные вещества никогда не выбирались специалистом как конкурентные вспомогательные вещества для прессования, и даже меньше в концентрациях по настоящему изобретению, так как 10% является максимальной рекомендуемой концентрацией по литературе (Britten JR, Pilpel N., J. Pharm. Pharmacol., 1978, 30(11), 673-677; Graf E, Nada A. Studies on the direct compression of pharmaceuticals, XXIII. Pancreatin, 1) Effect of lubricants on enzyme activity after storage. Arch Pharm (Weinheim). 1986, 319 (9), 808-14; Edward J. Hanus, Louis D. K., Journal of Pharmaceutical Sciences, 1968, 57 (4), 677-684; E. Nurnberg and A. Hopp., Pharm. Technol., 1981, 168, 81-101; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6 Ed. 2009 p. 286).

Кроме того, также неожиданно было обнаружено, что такие фармацевтические композиции обеспечивают продолженное высвобождение Гидросмина. Однако это не достигалось для всех гидрофобных средств модифицированного высвобождения. Если, например, используется стеариновая кислота, композиция совсем не дает модифицированного высвобождения (см. пример 3). Следовательно, в частности, средствами высвобождения являются глицериды. Указанная комбинация позволяет получать матрицу с адекватным объемом твердой фазы, адекватной и заметной воспроизводимостью (RSD <10%) профилей растворимости, и где фармацевтическая твердая композиция является стабильной во времени. Последнее также является неожиданным, поскольку известно, что средства модифицированного высвобождения, такие как липиды, которые включают глицериды, имеют тенденцию к образованию нестабильных твердых форм, которые разрушаются во времени, посредством этого теряя свойства продолженного высвобождения (WO 2011/143118).

Более того, настоящее изобретение позволяет получить композиции пролонгированного высвобождения для высокорастворимого активного фармацевтического ингредиента, которые не требуют каких-либо дополнительных защитных оболочек для регуляции их высвобождения.

Как упомянуто выше, авторы изобретения также обнаружили, что фармацевтическая композиция по изобретению, которая включает глицериды с низким индексом прессуемости, демонстрирует профили модифицированного высвобождения сниженной вариабельности, предпочтительно вариабельностью менее чем 10%, в отношении других тестируемых известных вспомогательных веществ, от которых ожидают хороших результатов (таких как гидроксипропилметилцеллюлоза или

карбоксиметилцеллюлоза, которые имеют индексы прессуемости выше, чем 9,5) (см. пример 2). Такой результат предпочтительно влияет на промышленные масштабы изобретения.

Соответственно один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции модифицированного высвобождения, включающей:

(i) от 200 мг до 1200 мг гидросмина;

(ii) по меньшей мере один глицерид, состоящий из сложного эфира, полученного из глицерина и одной-трех жирных кислот; и

(iii) по меньшей мере один разбавитель, выбираемый из силикатированной микрокристаллической целлюлозы, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, мальтозы, карбоната кальция, карбоната магния, оксида магния, фосфата кальция, гидрофосфата кальция, кроскармеллозы натрия, кроссповидона, гликолата крахмала натрия, сахарозы или их смесей.

Настоящая композиция позволяет получить воспроизводимые профили растворения модифицированного высвобождения (RSD <10%) из непосредственно прессованных таблеток Гидросмина.

Термин “модифицированное высвобождение”, как используется в настоящем описании, понимают как противоположный “немедленному высвобождению” и также может быть идентифицирован сходными терминами, такими как “продленное высвобождение” или “отложенное высвобождение”. В настоящем изобретении гидросмин постепенно и непрерывно высвобождается в течение времени. В частности, термин показывает, что система не высвобождает полную дозу гидросмина непосредственно после перорального введения и что композиция позволяет уменьшить частоту введения.

В определенном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция является таблеткой.

В другом определенном варианте осуществления изобретения по меньшей мере 10 масс%, по меньшей мере 20 масс%, по меньшей мере 30 масс%, по меньшей мере 40 масс%, по меньшей мере 50 масс%, по меньшей мере 60 масс%, по меньшей мере 70 масс%, по меньшей мере 80 масс%, предпочтительно по меньшей мере 90 масс%, более предпочтительно по меньшей мере 95 масс%, общей массы гидросмина находится в непрерывной матрице постоянного состава. В предпочтительном варианте осуществления изобретения весь гидросмин находится в непрерывной матрице постоянного состава.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения указанная матрица не содержит гидроксипропилметилцеллюлозы, более предпочтительно не содержит каких-либо гидрофильных полимеров. Гидрофильный полимер в таком контексте также можно понимать как средство гидрофильного высвобождения или гидрофильное средство модифицированного высвобождения. Примеры гидрофильных полимеров представляют собой гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, метилцеллюлозу, или этилцеллюлозу, более предпочтительно производные эфира целлюлозы.

Термин “непрерывная матрица постоянного состава” интерпретируют, как гомогенную среду, где все компоненты, содержащиеся в ней, распределены по всему объему матрицы, без наличия определенных участков или границ.

В другом определенном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, где по меньшей мере 60 масс%, предпочтительно по меньшей мере 70%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 90% общей массы Гидросмина находится в непрерывной матрице постоянного состава, лишенной гидрофильного полимера, выбираемого из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксизтилцеллюлозы, метилцеллюлозы и этилцеллюлозы.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по изобретению является такой, что и гидросмин и по меньшей мере один глицерид гомогенно распределены в таблетке.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по изобретению является такой, что гидросмин, по меньшей мере один глицерид и по меньшей мере один разбавитель гомогенно распределены в таблетке.

Термин «гомогенно распределенный в таблетке», относящийся к компонентам (i), (ii) и необязательно (iii), фармацевтической композиции по изобретению обозначает, что указанные компоненты распределены по всему объему таблетки без наличия определенных участков или границ. Иными словами, все участки таблетки включают приблизительно одинаковые количества компонентов (i), (ii), и необязательно (iii), т.е. все части таблетки являются равными по композиции в отношении компонентов (i), (ii), и необязательно (iii).

Предпочтительно, фармацевтическая композиция по изобретению не имеет слоев или различных участков с различными композициями, образующими границы.

В определенном варианте осуществления изобретения таблетка может включать дополнительные компоненты и/или вспомогательные вещества и в таком случае указанные дополнительные компоненты и/или вспомогательные вещества также распределены гомогенно.

В другом определенном варианте осуществления изобретения таблетка может дополнительно включать дополнительные компоненты и/или вспомогательные вещества и в таком случае, указанные дополнительные компоненты и/или вспомогательные вещества не распределены гомогенно в таблетке.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по изобретению не включает гидрофильные средства модифицированного высвобождения. Предпочтительно, фармацевтическая композиция по изобретению не включает гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксизтилцеллюлозу, метилцеллюлозу, или этилцеллюлозу, более предпочтительно производные эфирацеллюлозы.

Термин введение “один раз в сутки” или “однократно в сутки” хорошо известен специалисту в области техники и обозначает введение лекарственной формы пациенту один раз в сутки, т.е., один раз приблизительно каждые 24 часа.

Гидросмин представляет собой смесь, состоящую преимущественно 5-O-(2-гидроксиэтил)диосмина ($R_1=CH_2CH_2OH$ и $R_2=H$), 3'-O-(2-гидроксиэтил)диосмина ($R_1=H$ и $R_2=CH_2CH_2OH$) и 5,3'-ди-O-(2-гидроксиэтил)диосмина ($R_1=R_2=CH_2CH_2OH$), CAS номер 12050-44-4.

В определенном варианте осуществления изобретения количество гидросмина в фармацевтической композиции по изобретению варьируется от 200 до 1200 мг. В другом определенном варианте осуществления изобретения гидросмин присутствует в количестве от 300 мг до 1000 мг. В еще одном определенном варианте осуществления изобретения гидросмин присутствует в количестве от 400 мг до 1200 мг, предпочтительно от 400 мг до 1000 мг, более предпочтительно от 400 мг до 900 мг. Предпочтительно, количество гидросмина в фармацевтической композиции варьируется от 500 мг до 700 мг, более предпочтительно от 550 мг до 650 мг. В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает 600 мг гидросмина.

В другом определенном варианте осуществления изобретения количество гидросмина в фармацевтической композиции по изобретению составляет от 20 до 85 масс% в отношении общей массы композиции. В предпочтительном варианте осуществления изобретения гидросмин присутствует в количестве от 35 до 85 масс% в отношении общей массы композиции. В более предпочтительном варианте осуществления изобретения гидросмин присутствует в количестве от 45 до 75 масс%. В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретения гидросмин присутствует в количестве от 50 до 70 масс%. В таком контексте масс% (массовая фракция) представляет собой соотношение массы одного вещества (такого как гидросмин, например) к массе всей смеси (те же массовые единицы), умноженной на 100.

В определенном варианте осуществления изобретения гидросмин имеет плотность от 0,30 до 0,60 г/мл, предпочтительно от 0,35 до 0,55 г/мл, более предпочтительно от 0,40 до 0,50 г/мл. Вышеупомянутые значения плотности получают известными методиками в области техники, такими как измерение насыпной плотности порошков в градуированном цилиндре, как описано в Европейской Фармакопее (2.9.34).

Глицерид, как уже определено в формуле изобретения, состоит из сложного эфира, полученного из глицерина и одной-трех жирных кислот. Следовательно, глицерид является таким же, как обычно понимают в области техники. Глицерид по изобретению состоит из сложного эфира, полученного из одной молекулы глицерина и одной жирной кислоты (моноглицерид), двух жирных кислот (диглицерид) или трех жирных кислот (триглицерид). Композиция по изобретению может включать один или более глицеридов, пока общее количество глицерида или смеси глицеридов в композиции составляет от 10 до 50 масс%, предпочтительно от 15 до 35 масс%, более предпочтительно от 15 до 32 масс%, более предпочтительно от 15 до 25 масс%, еще более предпочтительно от 20 до 25

масс%, относительно общей массы композиции. В предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по изобретению включает глицерид в количестве 23 масс%, относительно общей массы композиции.

Выражение независимо выбранный, при использовании в контексте множественного выбора, такого как по меньшей мере один глицерид или одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, обозначает, что каждый глицерид или каждое вспомогательное вещество выбирают из перечисленных элементов, независимо от любого другого выбранного глицерида или вспомогательного вещества.

Следовательно, в другом определенном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает по меньшей мере один глицерид, где одну-три жирных кислот независимо выбирают из C₁₂-C₃₂ жирных кислот, предпочтительно из C₁₅-C₂₂ жирных кислот.

В еще одном определенном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает по меньшей мере один глицерид, выбираемый из глицерилбегената, глицерилмоноолеата, глицерилдиолеата, глицерилтриолеата, глицерилмоностеарата, глицерилдистеарата, глицерилтристеарата, глицерилпальмитостеарата, растительного масла, гидрогенизированного растительного масла, этилированного касторового масла, глицерилмонолаурата, глицерилдилаурата, глицерилтрилаурата, глицерилмономиристата, глицерилдимиристата, глицерилтримиристата, глицерилпальмитата, глицерилдипальмитата, глицерилтрипальмитата, и их смесей.

Глицерилбегенат, также известный по его коммерческому наименованию Compritol 888 АТО®, представляет собой смесь различных эфиров насыщенной жирной C₂₂ бегеновой кислоты и глицерина, смесь содержит преимущественно глицерилдибегенат.

Глицерилпальмитостеарат, также известный по его коммерческому наименованию Precirol®, представляет собой смесь моно-, ди-, и триглицерил эфиров между глицерином, пальмитиновой кислотой (C₁₆) и стеариновой кислотой (C₁₈).

В контексте настоящего изобретения гидрогенизированное растительное масло понимают как триглицерид, экстрагированный из растения, которое подвергли процессу гидрогенизации. В процессе гидрогенизации двойные связи на жирных кислотах восстанавливаются до одинарных связей. Процесс гидрогенизации может быть или полным или частичным, таким образом приводя к полностью гидрогенизированным растительным маслам или частично гидрогенизированным растительным маслам с увеличенной температурой плавления в отношении предшественника растительного масла. При возрастании степени гидрогенизации, вязкость масла и температура плавления увеличиваются. Гидрогенизированные растительные масла могут быть твердыми или жидкими при комнатной температуре и могут также включать глицерин.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения гидрогенизированное растительное масло имеет температуру плавления от 10 до 90°C. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения гидрогенизированное

растительное масло представляет собой смесь полностью гидрогенизированных и частично гидрогенизированных жирных кислот, характеризуемых длиной углерод-углерод C₁₅-C₁₈.

В определенном варианте осуществления изобретения гидрогенизированное растительное масло выбирают из: кокосового масла; сафлорового масла; масла канола; подсолнечного масла; арахисового масла; кукурузного масла; пальмового масла; соевого масла; хлопкового масла; касторового масла, рапсового масла или их смесей.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения гидрогенизированным растительным маслом является гидрогенизированное хлопковое масло или гидрогенизированное касторовое масло.

В определенном варианте осуществления изобретения гидрогенизированным растительным маслом является гидрогенизированное хлопковое масло с температурой плавления от 20 до 85°C, например такое, под зарегистрированными торговыми наименованиями Sterotex, NF или Lubritab. Lubritab также может действовать как глидант. Lubritab может быть куплен у, например, Jrspharma. В другом определенном варианте осуществления изобретения глицеридом является гидрогенизированное касторовое масло, такое как ранее коммерчески известное как Cutina HR® и в настоящее время коммерчески доступные как Kolliwax HCO®. Kolliwax HCO® получают гидрогенизацией касторового масла. Гидрогенизированное касторовое масло, такое как Kolliwax HCO® преимущественно содержит триглицерид 12-гидроксистеариновой кислоты.

В другом определенном варианте осуществления изобретения глицеридом является этилированное касторовое масло, такое как коммерчески известное как Cremophor®.

В определенном варианте осуществления изобретения композиция по изобретению включает гидросмин в количестве от 200 до 1200 мг гидросмина, и от 150 до 800 мг глицерида, выбираемого из глицерилбегената, глицерилпальмитостеарата, гидрогенизированного растительного масла, этилированного касторового масла или их смесей. В другом определенном варианте осуществления изобретения гидрогенизированное растительное масло выбирают из гидрогенизированного хлопкового масла или гидрогенизированного касторового масла.

В определенном варианте осуществления изобретения композиция по изобретению включает гидросмин в количестве от 500 до 700 мг гидросмина, и от 150 до 350 мг глицерида, выбираемого из глицерилбегената, глицерилпальмитостеарата, гидрогенизированного растительного масла, этилированного касторового масла или их смесей. В другом определенном варианте осуществления изобретения 150-350 мг гидрогенизированного растительного масла выбирают из гидрогенизированного хлопкового масла или гидрогенизированного касторового масла.

Более предпочтительно композиция по изобретению включает гидросмин в вышеупомянутых количествах и гидрогенизированное хлопковое масло в соответствующих вышеупомянутых количествах.

В одном варианте осуществления изобретения композиция может дополнительно

включать по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, независимо выбираемое из глидантов, наполнителей, дезинтегрирующих веществ и вяжущих веществ. В определенном варианте осуществления изобретения композиция может дополнительно включать по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, независимо выбираемое из глидантов, наполнителей, дезинтегрирующих веществ и вяжущих веществ в количестве от 0,05 до 50 масс%. В другом определенном варианте осуществления изобретения по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество независимо выбирают из глидантов, наполнителей, дезинтегрирующих веществ и вяжущих веществ в количестве от 0,001 до 10 масс%, более предпочтительно от 0,001 до 5 масс%, еще более предпочтительно от 0,001 до 2 масс% относительно общей массы композиции.

Разбавители, глиданты, наполнители, дезинтегрирующие вещества и вяжущие вещества могут быть выбраны из карбоната кальция, фосфата кальция, сульфата кальция, целлюлозы, ацетата целлюлозы, этилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния, декстратов, декстрозы, фруктозы, трегалозы, лактозы, крахмала, кукурузного крахмала, рисового крахмала, пептизированного крахмала (200 и 1500), эритрита, ксилита, сорбита, маннита, сахарозы, талька, мальтозы, изомальтозы, лактита, циклодекстринов, мальтодекстрина, карбоната магния, альгината натрия, альгината кальция, альгината аммония, ксантановой камеди, трагакантовой камеди, прессуемого сахара, лактата кальция или их смесей. Предпочтительные разбавители и глиданты выбирают из микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния и талька.

В контексте настоящего изобретения термин глидант может быть понят, как увлажняющее вещество.

В определенном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция дополнительно включает разбавитель, выбираемый из силикатированной микрокристаллической целлюлозы, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, повидона, изомальта, фармабуста (состоящего из маннита, крахмала 1500, кросповидона, кроскармеллозы и SiO_2), микрошелака (состоящего из лактозы и микрокристаллической целлюлозы), Ludipres (состоящего из повидона, кросповидона и лактозы), PanexcealMH300G (состоящего из микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и кросповидона), Parteck (состоящего из маннита), Parteck ODT (состоящего из маннита и кроскармеллозы натрия), Sorbcel (состоящего из маннита, PEG-4000, повидона, лимонной кислоты и бикарбоната), мальтозы, карбоната кальция, карбоната магния, оксида магния, фосфата кальция, гидрофосфата кальция, кроскармеллозы натрия, кросповидона, гликолата крахмала натрия, сахарозы и их смесей. В предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает разбавитель, выбираемый из силикатированной микрокристаллической целлюлозы, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, мальтозы, карбоната кальция, карбоната магния, оксида магния, фосфата кальция,

гидрофосфата кальция, кроскармеллозы натрия, кроссповидона, гликолата крахмала натрия, сахарозы, или их смесей. Разбавители могут включать по меньшей мере один дезинтегрирующий компонент.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения разбавители находятся в количестве от 5 до 50 масс% относительно общей массы композиции. Более предпочтительно, от 11 до 23 масс%. Еще более предпочтительно, от 12 до 17 масс%, относительно общей массы композиции. В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения, разбавители находятся в количестве 14,9 масс% относительно общей массы композиции.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения разбавителем является микрокристаллическая целлюлоза.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения разбавителем является силикатированная микрокристаллическая целлюлоза.

Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза представляет собой силикатированный продукт микрокристаллической целлюлозы. Процесс силикатирования приводит к отложению силикона, преимущественно в форме диоксида кремния, и на наружной поверхности оболочки частицы и на подвергаемых воздействию поверхностях внутри частицы (M.J. Tobyn et al., *International Journal of Pharmaceutics*, 1998, 183-194).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения силикатированная микрокристаллическая целлюлоза фармацевтической композиции по изобретению составляет от 1 до 2 масс% диоксида кремния. В определенном варианте осуществления изобретения силикатированная микрокристаллическая целлюлоза характеризуется средним размером частиц от 100 до 150 мкм, более предпочтительно 125 мкм. В еще одном варианте осуществления изобретения силикатированная микрокристаллическая целлюлоза фармацевтической композиции по изобретению имеет насыпную плотность от 0,20 до 0,70 г/мл, предпочтительно от 0,30 до 0,60 г/мл, еще более предпочтительно от 0,38 до 0,50 г/мл. В одном варианте осуществления изобретения силикатированная микрокристаллическая целлюлоза имеет содержание диоксида кремния от 1 до 2 масс%, средний размер частиц от 90 до 160 мкм, и насыпную плотность от 0,20 до 0,70 г/мл.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретения силикатированная микрокристаллическая целлюлоза находится в количестве от 5 до 50 масс% относительно общей массы композиции. Более предпочтительно, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза находится в количестве от 11 до 23 масс%. Еще более предпочтительно, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза находится в количестве от 12 до 17 масс%, относительно общей массы композиции.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по изобретению включает силикатированную микрокристаллическую целлюлозу в качестве разбавителя, в количестве 14,9%.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретения микрокристаллическая целлюлоза находится в количестве от 5 до 50 масс% относительно

общей массы композиции. Более предпочтительно, микрокристаллическая целлюлоза находится в количестве от 11 до 23 масс%. Еще более предпочтительно, микрокристаллическая целлюлоза находится в количестве от 12 до 17 масс% относительно общей массы композиции.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает микрокристаллическую целлюлозу в качестве разбавителя в количестве 14,9%.

В определенном варианте осуществления изобретения композиция дополнительно включает от 0,05 до 5 масс% разбавителя, выбираемого из коллоидного диоксида кремния, талька и их смесей. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения композиция включает коллоидный диоксид кремния в количестве от 0,01 до 5 масс%, предпочтительно от 0,05 до 2 масс%, более предпочтительно от 0,1 до 2 масс%, относительно общей массы композиции. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения композиция дополнительно включает тальк в количестве от 0,5 до 10 масс%, предпочтительно от 1 до 5 масс%, более предпочтительно от 1 до 3 масс%, относительно общей массы композиции. В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиция дополнительно включает смесь 0,1 масс% коллоидного диоксида кремния и 2 масс% талька в качестве глидантов.

В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает гидросмин в количестве от 35 до 85 масс%, предпочтительно от 45 до 75 масс%, более предпочтительно от 50 до 70 масс%, гидрогенизированное растительное масло в количестве от 10 до 50 масс%, предпочтительно от 15 до 35 масс%, более предпочтительно от 20 до 25 масс%, и силикатированную микрокристаллическую целлюлозу в количестве от 5 до 50 масс%, предпочтительно от 10 до 30 масс%, более предпочтительно от 10 до 20 масс%, относительно общей массы композиции.

В определенном варианте осуществления изобретения композиция по изобретению включает от 500 до 700 мг гидросмина, 15-30 масс% гидрогенизированного растительного масла и 12-17 масс% силикатированной микрокристаллической целлюлозы. Предпочтительно, фармацевтическая композиция по изобретению включает 600 мг гидросмина, от 19 масс% до 23 масс% глицерида, выбираемого из гидрогенизированного хлопкового масла, гидрогенизированного касторового масла, глицерилбегената и глицерилпальмитостеарата, и от 14,9 масс% до 18,9 масс% разбавителя, выбираемого из силикатированной микрокристаллической целлюлозы.

Как определено в формуле изобретения фармацевтическая композиция по изобретению представляет собой таблетку, т.е. твердую пероральную лекарственную форму. Твердость указанной твердой формы составила от 110 до 250 Н предпочтительно от 120 до 220 Н, более предпочтительно от 130 до 200 Н, еще более предпочтительно от 140 до 175 Н, измеряемая по устойчивости к разрушению в соответствии с методикой, описанной в Европейской Фармакопее (2.9.8.). Методика предназначена для определения в определенных условиях резистентности к разрушению таблеток, измеряемой по силе,

необходимой для предотвращения их разрушения.

В контексте настоящего изобретения значения твердости имеют внутреннюю вариабельность ± 20 Н, предпочтительно ± 15 Н, более предпочтительно $\pm 12,5$ Н. По этой причине в настоящем описании значение твердости также называют целевым значением твердости.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению не находится в форме гранул. Более предпочтительно, твердая пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению не включает покрытые оболочкой гранулы; еще более предпочтительно, не включает гранулы.

В определенном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по изобретению обеспечивает профиль растворения *in vitro*, так что:

(a) гидросмин в количестве от 25 масс% до 50 масс% а относительно общего количества гидросмина композиции высвобождается в течение 2 ч,

(b) гидросмин в количестве от 50 масс% до 80 масс% относительно общего содержания гидросмина композиции высвобождается в течение 8 ч, и

(c) гидросмин в количестве более чем 70 масс% относительно общего количества гидросмина в композиции высвобождается в течение 14 ч,

когда высвобождение гидросмина *in vitro* измеряют в соответствии с Фармакопеей Соединенных Штатов (параграф 711) и Европейской Фармакопеей 2.9.3 устройством для определения скорости растворения 2 (лопастная мешалка), в 900 мл при pH 6,8 (EP или USP), 50 об/мин и 37°C

Предпочтительно, и для таких же вышеупомянутых экспериментальных условий, композиция обеспечивает следующий профиль растворения:

(a) гидросмин в количестве от 25 масс% до 45 масс% относительно общего количества гидросмина в композиции высвобождается в течение 2 ч,

(b) гидросмин в количестве от 55 масс% до 75 масс% относительно общего количества гидросмина в композиции высвобождается в течение 8 ч, и

(c) гидросмин в количестве более чем 75 масс% относительно общего количества гидросмина в композиции высвобождается в течение 14 ч.

Более предпочтительно и для тех же вышеупомянутых экспериментальных условий, композиция обеспечивает следующий профиль растворения:

(a) от 25 масс% до 45 масс% гидросмина относительно общего количества гидросмина в композиции высвобождается в течение 2 ч,

(b) от 55 масс% до 75 масс% гидросмина относительно общего количества гидросмина в композиции высвобождается в течение 8 ч, и

(c) более чем 75 масс% гидросмина относительно общего количества гидросмина в композиции высвобождается в течение 14 ч.

Еще более предпочтительно и для тех же вышеупомянутых экспериментальных условий, композиция обеспечивает следующий профиль растворения:

(a) гидросмина в количестве от 25 масс% до 45 масс% относительно общего количества гидросмина в композиции высвобождается в течение 2 ч,

(b) гидросмин в количестве от 60 масс% до 80 масс% относительно общего количества гидросмина в композиции высвобождается в течение 8 ч, и

(c) гидросмина в количестве более чем 80 масс% относительно общего количества гидросмина в композиции высвобождается в течение 14 ч.

Авторы изобретения обнаружили, что композиция по изобретению дает существенно воспроизводимые профили растворения ($RSD < 10\%$). Следовательно, в предпочтительном варианте осуществления изобретения коэффициент вариации или относительное стандартное отклонение (RSD), высвобождаемого *in vitro* количества гидросмина между 8 и 14 ч меньше чем 10%. В более предпочтительном варианте осуществления изобретения коэффициент вариации или относительное стандартное отклонение (RSD), высвобождаемого *in vitro* количества гидросмина на всем протяжении полного высвобождения меньше чем 10%. $\%RSD$ представляет собой статистическое измерение, которое описывает отклонение различных параметров от их среднего при наблюдении и определяется следующей формулой:

$$\%RSD = (\text{стандартное отклонение образца} * 100) / \text{среднее образца}$$

Следовательно, $\%RSD$ менее чем 10% от 8 до 14 ч обозначает что каждое измерение высвобождения *in vitro* гидросмина от 8 до 14 ч отклоняется на менее чем 10% от среднего данных, полученных в это время.

Композиция по изобретению обеспечивает фармакокинетический профиль модифицированного высвобождения, как показано в примерах.

Фармацевтическая композиция по изобретению может быть получена способом, выбираемым из прямого прессования, сухого гранулирования, влажного гранулирования, экструзии расплава и опрессовки расплава. Предпочтительно, твердую композицию получают прямым прессованием.

В другом аспекте изобретение относится к способу прямого прессования для получения фармацевтической композиции, как определено в настоящем описании, включающему стадии:

(a) смешивания гидросмина с по меньшей мере одним глицеридом, состоящим из сложного эфира, полученного из глицерина и от одной до трех жирных кислот, по меньшей мере одного разбавителя, выбираемого из силикатированной микрокристаллической целлюлозы, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, мальтозы, карбоната кальция, карбоната магния, оксида магния, фосфата кальция, гидрофосфата кальция, кроскармеллозы натрия, кроссповидона, гликолата крахмала натрия, сахарозы или их смесей, и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, независимо выбираемого из глидантов, наполнителей, дезинтегрирующих веществ и вяжущих веществ;

(b) прессования смеси стадии (a) в таблетки.

Более предпочтительно, способ получения композиции по изобретению прямым

прессованием может включать стадии:

(а) смешивания гидросмина с триглицеридом, силикатированной микрокристаллической целлюлозой или микрокристаллической целлюлозой, и необязательно по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, выбираемым из разбавителей, глидантов, наполнителей, дезинтегрирующих веществ и вяжущих веществ;

(b) прессования смеси стадии (а) в таблетки.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, как определено в настоящем описании, полученной способом по изобретению.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, как определено в настоящем описании, или к фармацевтической композиции, полученной способом по изобретению, для применения в качестве лекарственного препарата.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции для применения, как определено в настоящем описании, или к фармацевтической композиции, полученной способом по изобретению, в профилактике или лечении заболевания, выбираемого из хронической венозной недостаточности, варикозных вен, геморроя, отеков, метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени и диабетической нефропатии.

Композицию по изобретению преимущественно вводят один раз в сутки. В определенном варианте осуществления изобретения композицию вводят один раз в сутки в форме твердой пероральной лекарственной формы.

В другом аспекте изобретение относится к применению фармацевтической композиции, как определено в настоящем описании, или к фармацевтической композиции, получаемой способом по изобретению, в получении лекарственного препарата для профилактики или лечения заболевания, выбираемого из хронической венозной недостаточности, варикозных вен, геморроя, отеков, метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени и диабетической нефропатии.

В другом аспекте изобретение относится к способу или лечению или профилактики заболевания, выбираемого из хронической венозной недостаточности, варикозных вен, геморроя, отеков, метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени и диабетической нефропатии, способу, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении фармацевтической композиции, как определено в настоящем описании, или фармацевтической композиции, получаемой способом по изобретению.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение и не должны рассматриваться, как ограничивающие изобретение.

Примеры

Пример 1 - Получение таблеток

а. Получение гидросмина

Гидросмин является коммерчески доступным. Использовали партию 1000002309 от

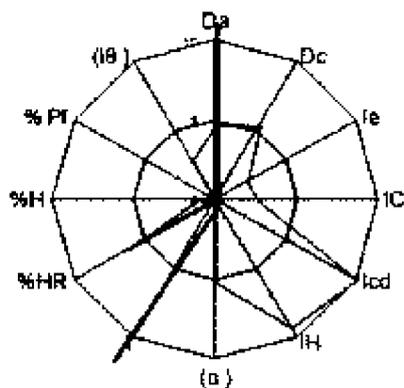
Laboratorios FAES FARMA S.A..

Указанная партия продемонстрировала следующее распределение частиц по размерам: $d_{10}=6,107$ мкм, $d_{50}=21,020$ мкм, $d_{90}=48,091$ мкм.

Партия гидросмина 1000002309 имеет следующие физико-химические свойства:

- Теоретическая плотность: 0,474 г/мл (Ph. Eur. 2.9.34)
- выявляемая плотность: 0,544 г/мл (Ph. Eur. 2.9.34)
- индекс рыхлости (Ie): 0,27
- индекс Карра (IC): 12,87%(Ph. Eur. 2.9.36)
- индекс сцепляемости (IcD): 382,6 Н
- индекс Хауснера (IH): 1. (Ph. Eur. 2.9.36)
- угол откоса (α): 24° (Ph. Eur. 2.9.36)
- скорость тока: ∞ (Ph. Eur. 2.9.16)
- относительная влажность (%ОВ): 3,43
- гигроскопичность (%Г): 17,78
- процент определения частиц < 50мкм (%Pf): 66,20 μ
- индекс гомогенности (I Θ): 0,006

Рассматривая вышеуказанные свойства гидросмина (партия 1000002309) и после применения экспертной системы SeDeM®, получали следующую диаграмму SeDeM®:



Вышеуказанная диаграмма SeDeM® гидросмина выявила, что среднее параметров ассоциированных с прессуемостью (включающих индекс рыхлости, индекс Карра и индекс сцепляемости), падает ниже 5. Относительно характеристик прессуемости гидросмин имеет дефицитные значения индекса рыхлости (2,26 радиуса) и индекса Карра (2,57 радиуса), которые должны быть компенсированы с использованием, например, вспомогательных разбавителей, которые позволяют прямое прессование продукта. Действительно, демонстрируя индекс хорошей прессуемости (IGC) 3,97 (плохой, но близкий к минимальному приемлемому значению 5) и параметрический профиль 4,17 (ближе к минимальному приемлемому значению 5), возможно непосредственно прессовать гидросмин всегда, когда комбинируют с подходящими разбавителями для прямого прессования, которые компенсируют дефицитные параметры. Подходящие разбавители прямого прессования известны в области техники, как таковые, имеющие IGC >5. Авторы изобретения, следовательно, неожиданно обнаружили, что только

настоящее изобретение демонстрирует воспроизводимое (RSD <10%) модифицированного высвобождения гидросмина, когда разбавители для прессования имеют значения IGC ниже, чем 5 (такие как глицериды), использовали (Negre s, et al., Cienc. Tecnol. Pharm., 2005, 15(3), 125-136).

в. Получение таблеток гидросмина модифицированного высвобождения

Таблетки получали прямым прессованием, определяемом, как указано далее.

Композиция таблеток описана в следующей таблице

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)	% масс/масс
Лекарственное вещество		
Гидросмин	600	60,0
Вспомогательные вещества		
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv® HD 90)	149	14,9
Средство модифицированного высвобождения*	230	23,0
Коллоидный диоксид кремния	1	0,1
Тальк	20	2,0
Всего:	1000	100,0

* Средствами модифицированного высвобождения, используемыми в настоящем примере, были: Образец 1. Гидрогенизированное хлопковое масло (Lubritab®); Образец 2. Глицерилпальмитостеарат (Precirol®); и образец 3. Глицерилбегенат (Compritrol ®).

Материалы

Использовали следующие материалы: гидросмин (Faes Farma S.A., Spain); силикатированная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv® HD 90, JRS Pharma GmbH&Co. KG, Germany); гидрогенизированное хлопковое масло (Lubritab®, JRS Pharma GmbH&Co. KG, Germany); Глицерилпальмитостеарат (Precirol®, Gattefoss?, USA); Глицерилбегенат (Compritrol ®, Gattefoss?, USA); коллоидный диоксид кремния (HDK N20P, Wacker Chemie GmbH, Germany); и тальк (Imeris Talc Italy S.P.A., Italy).

Оборудование и дополнительные материалы

Оборудование
Ручное сито: 1,0 мм размер сита
Совок и лопатка из нержавеющей стали

Смеситель Turbula T10B с 17 л барабаном из нержавеющей стали
Таблетировочный пресс FETTE P1200 iC, 16 положений мотор, №. 14 кулачок подачи и формат овальной формы (20,00×10,00 мм)
Баланс Sartorius CP423S Balance
Компактный цифровой хронометр HANHART
Дюрометр PHARMA TEST PTB 311

Процесс получения

1. Просеивание всех сырых материалов за исключением средств модифицированного высвобождения в следующем порядке:

1/2 гидросмина, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, тальк, 1/2 гидросмина просеивали через 1,0 мм размер сита.

2. Смешивание ранее просеянных сырых материалов в течение 10 минут при 23 об/мин в смесителе Turbula T10B (17 л барабан из нержавеющей стали).

3. Смесь из стадии 2 смешивали со средством модифицированного высвобождения (в зависимости от образца 1, 2 или 3), предварительно просеянным через 1,0 мм размер сита, в течение 10 минут при 23 об/мин в смесителе Turbula T10B (17 л барабан из нержавеющей стали).

4. Вышеполученную смесь прессовали в таблетки средней массы 1000 мг. Средняя твердость таблетки 144 Н (132-158 Н).

Скорость таблетировочного пресса 20000 т/ч (42 об/мин), F-O-M скорость 12 об/мин.

Измеряли скорости растворения гидросмина из полученных таблеток. Профили определяли в следующих условиях теста на растворение:

Оборудование: прибор USP (711)-EP (2.9.3) 2 (лопасти)

Объем: 900 мл

Среда: буфер pH 6,8 (USP или EP)

Скорость: 50 об/мин±2 об/мин

Температура: 37°C±0,5°C.

Получали следующие скорости растворения гидросмина для таблеток образцов 1-3.

Каждый профиль соответствует среднему измерению 12 сосудов.

Время (ч)	S1		S2		S3	
	% гидрос	% RSD	% гидрос	% RSD	% гидрос	% RSD
0	0	0	0	0	0	0
0,25	12	6,4	12	5,1	11	1,5
0,5	17	5,7	17	4,5	16	1
1	24	5,2	23	4,4	22	0,8
2	33	4,8	32	4,1	30	0,8

3	41	4,6	38	4,1	36	0,9
4	46	4,4	44	4,0	41	0,9
6	55	4,1	52	4,0	49	0,9
8	62	4,2	59	3,9	56	1,0
10	68	4,2	65	3,9	61	1,0
12	73	4,1	70	3,8	66	1,0
14	78	4,3	74	3,8	70	1,0
16	81	4,1	78	3,6	73	1,0

Скорость растворения гидросмина из таблеток, полученных в этом примере, показывает, что настоящее изобретение позволяет получить заметно воспроизводимую (RSD 10%) композицию модифицированного высвобождения гидросмина. Это наблюдали, когда средством модифицированного высвобождения был глицерид.

Фиг. 1 представляет собой графическое изображение вышепредставленной таблицы.

Пример 2 - Сравнительные профили растворения *in vitro* с использованием гидрофильных средств

Данный пример показывает скорости растворения гидросмина из таблеток, полученных в соответствии с методикой в примере 1, но вместо средства модифицированного высвобождения на основе глицерида сравнительные композиции включали: 1. Metolose 4000SR 5%; 2. Metolose 15000SR 5%; или 3. Retardcel 5%.

Metolose 4000SR (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Japan) является торговым наименованием гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) вязкости 4000 (USP). Metolose 15000SR (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Japan) является торговым наименованием гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) вязкости 15000 (USP). Retardcel (BIOGRUND GmbH, Germany) является торговым наименованием для смеси HPMC и карбоксиметилцеллюлозы.

Профили определяли посредством следующих условий теста на растворение:

Оборудование: прибор USP (37 издание) 2 (лопасти)

Объем: 900 мл

Среда: Буфер pH 6,8 (USP)

Скорость: 50 об/мин±2 об/мин

Температура: 37°C±0,5°C.

Средство модифицированного высвобождения присутствует в концентрации 5 масс%

Сравнительный пример 1 (C1): гидросмин 60 масс%, Metolose 4000SR 5 масс%, Prosolv HD90 (силикатированная кристаллическая целлюлоза) 31,9 масс%, тальк 2 масс%, стеарат магния и Aerosil 200 (коллоидная двуокись кремния) 0,1 масс%.

Сравнительный пример 2 (C2): гидросмин 60 масс%, Metolose 15000SR 5 масс%, Prosolv HD90 (силикатированная кристаллическая целлюлоза) 31,9 масс%, тальк 2 масс%,

стеарат магния и Aerosil 200 (коллоидная двуокись кремния) 0,1 масс%.

Сравнительный пример 3 (С3): гидросмин 60 масс%, RetardCel 5 масс%, Prosolv HD90 (силикатированная кристаллическая целлюлоза) 31,9 масс%, тальк 2 масс%, стеарат магния и Aerosil 200 (коллоидная двуокись кремния) 0,1 масс%.

Следующие скорости растворения гидросмина для таблеток С1-С3 получали. Каждый профиль соответствует усредненному измерению 12 сосудов.

Время (ч)	S1		S2		S3	
	% гидрос	% RSD	% гидрос	% RSD	% гидрос	% RSD
0	0	0	0	0	0	0
0,25	8	19,6	7	14,3	13	13,0
0,5	17	21,2	14	14,7	23	13,7
1	32	23,7	24	17,6	34	14,9
2	54	25,9	39	20,2	44	16,7
3	67	26,0	49	25,5	48	18,1
4	72	22,0	55	26,3	50	17,6
6	80	16,6	63	21,6	54	16,4
8	85	12,5	70	18,1	59	14,6
10	88	9,9	75	15,7	64	14,1
12	91	7,8	78	14,3	70	10,1
14	-	-	83	12,7	74	9,1

Хотя все композиции были способны адекватно прессоваться и не образовывали матричную композицию, профили модифицированного высвобождения были далеки от воспроизводимости.

Скорость растворения гидросмина из таблеток, полученных в этом сравнительном примере, показывает, что для нескольких точек во времени, варибельность между таблетками (n=12) получали с RSD более чем 10%. Изменение композиции не решало эту проблему. Фиг. 2 представляет собой графическое изображение вышеуказанной таблицы.

Пример 3 - Сравнительный профиль растворения *in vitro* с использованием стеариновой кислоты в качестве средства модифицированного высвобождения

Данный пример показывает скорость растворения гидросмина из таблеток, полученных в соответствии с методикой в примере 1, но вместо средства модифицированного высвобождения, основанного на глицериде, сравнительная композиция включала стеариновую кислоту. Профили определяли в следующих условиях теста на растворение:

Оборудование: прибор USP (711)-EP (2.9.3) 2 (лопастной)

Объем: 900 мл

Среда: буфер pH 6,8 (USP или EP)

Скорость: 50 об/мин±2 об/мин

Температура: 37°C±0,5°C.

Получали следующие скорости растворения гидросмина. Профиль соответствует среднему измерению в 12 сосудах.

Время (ч)	С4	
	% гидрос	% RSD
0	0,0	0,0
0,25	20	2,9
0,5	35	4,1
1	60	4,7
2	93	1,8
3	98	1,6
4	98	1,5
6	98	1,3
8	99	1,3
10	99	1,3
12	99	1,3
14	99	1,4
16	99	1,4

Хотя профиль растворения гидросмина для композиции, включающей стеариновую кислоту, является воспроизводимым (%RSD <5% для n=12), это только из-за того, что композиция не позволяет соответствующего прессования таблеток. Следствием является то, что профиль не является модифицированным высвобождением, но немедленным высвобождением, как показано на фиг. 3.

Пример 4 - Композиции по изобретению с увеличивающимися концентрациями средства, модифицирующего высвобождение, для таблеток плотностью 150 Н, 175 Н и 200 Н.

В данном примере показаны скорости растворения гидросмина из таблеток, полученных в соответствии с методикой в примере 1, но в различных концентрациях средства модифицированного высвобождения Lubritab® и с целевой твердостью таблеток 150 Н, 175 Н и 200 Н. Остальные компоненты сохранялись, как в примере 1 (Гидросмин 60 масс%, Prosolv® HD 90 14,9%, коллоидный диоксид кремния 0,1 масс% и тальк Talc 2 масс%). Профили определяли в соответствии с предшествующими примерами.

Образец 4. Lubritab® 19%. Целевая твердость=150 Н.

Образец 5. Lubritab® 21%. Целевая твердость=150 Н.

Образец 6. Lubritab® 23%. Целевая твердость=150 Н.

Образец 7. Lubritab® 19%. Целевая твердость=175 Н.

Образец 8. Lubritab® 21%. Целевая твердость=175 Н.

Образец 9. Lubritab® 23%. Целевая твердость=175 Н.

Образец 10. Lubritab® 19%. Целевая твердость=200 Н.

Образец 11. Lubritab® 21%. Целевая твердость=200 Н.

Образец 12. Lubritab® 23%. Целевая твердость=200 Н.

Время (ч)	S4		S5		S6	
	% гидрос	% RSD	% гидрос	% RSD	% гидрос	% RSD
0,00	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	13	2,9	15	2,1	14	1,5
0,50	21	1,4	21	2,3	20	1,1
1,00	33	1,7	31	2,8	29	1,2
2,00	50	2,4	46	3,3	43	2,3
3,00	63	1,7	58	3,4	53	2,8
4,00	74	2,1	68	3,7	62	2,6
6,00	93	2,0	83	3,7	76	3,1
8,00	98	1,0	94	2,7	87	2,4
10,00	99	1,4	98	0,7	94	2,5
12,00	99	1,5	99	1,9	97	1,9
14,00	99	1,5	99	2,1	99	1,2
16,00	99	1,5	99	0,7	99	1,3
Время (ч)	S7		S8		S9	
	% гидрос	% RSD	% гидрос	% RSD	% гидрос	% RSD
0,00	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	11	1,5	14	2,4	15	3,8
0,50	20	2,1	20	2,6	20	3,1
1,00	29	2,4	29	3,0	28	2,4
2,00	42	2,3	41	3,5	39	2,1
3,00	54	2,1	52	4,0	47	2,2
4,00	63	2,1	60	3,6	54	2,2
6,00	78	2,1	74	3,9	66	2,1
8,00	91	2,2	86	4,2	75	2,1
10,00	100	0,7	94	2,7	83	2,3
12,00	102	0,6	98	1,6	90	2,5
14,00	102	0,8	99	2,1	96	2,9
16,00	102	0,9	98	1,3	99	1,9

Время (ч)	S10		S11		S12	
	% гидрос	% RSD	% гидрос	% RSD	% гидрос	% RSD
0,00	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	15	1,3	14	5,2	14	5,0
0,50	21	1,5	20	4,1	19	3,3
1,00	28	1,4	27	3,2	26	2,8
2,00	40	1,5	37	2,4	36	2,7
3,00	49	1,6	45	1,9	43	2,7
4,00	57	1,6	52	1,6	50	2,8
6,00	69	7,3	62	1,6	60	3,2
8,00	82	2,5	71	1,4	69	3,0
10,00	91	1,9	79	1,8	76	2,9
12,00	97	1,8	86	2,2	83	3,1
14,00	100	1,3	91	2,2	88	3,4
16,00	100	2,1	95	2,8	92	2,7

Профили показаны на фиг. 4 и 5. На фиг. 4А, 4В и 4С показаны образцы выше при Lubritab® 19%, 21% и 23%, соответственно. На фиг. 5А, 5В и 5С показаны образцы выше, с целевой твердостью 150 Н, 175 Н и 200 Н, соответственно.

Результаты показывают, что для всех тестируемых параметров, варибельность (% RSD) профилей обычно меньше чем 10% (для Н > 12). Результаты также показывают, что профиль высвобождения может быть отрегулирован посредством модификации концентрации средства модифицированного высвобождения и силы прессования таблетки.

Пример 5 - Композиции по изобретению с различными концентрациями средства модифицированного высвобождения.

Настоящий пример добавляет данные к данным, показанным в примере 4, где тестировали дополнительные концентрации Lubritab. Вариации концентрации Lubritab компенсировали концентрацией Prosolv® HD90 так, что другие концентрации (см. пример 1) сохранились.

Образец 13. Lubritab® 15%. Целевая твердость=240 Н.

Образец 14. Lubritab® 20%. Целевая твердость=240 Н.

Образец 15. Lubritab® 25%. Целевая твердость=240 Н.

Время (ч)	S13		S14		S15	
	% гидрос	% RSD	% гидрос	% RSD	% гидрос	% RSD
0,00	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	15	2,8	13	3,2	13	1,1

0,50	20	2,5	18	0	19	0,7
1,00	28	1,5	25	0	26	0,8
2,00	38	2	34	1,2	36	0,9
3,00	45	2,3	41	1,3	42	0,8
4,00	50	2,7	46	1,1	48	0,8
6,00	59	2,3	54	1	57	0,8
8,00	66	1,5	60	1,3	63	0,9
10,00	72	1,4	66	1,1	69	0,9
12,00	77	1,3	71	1,5	74	0,9
14,00	82	1	75	1,4	78	0,9
16,00	85	0,9	78	1,3	82	0,9

Результаты показывают, что для всех тестируемых параметров, вариабельность (% RSD) профилей всегда меньше 10% (для $n > 6$). Результаты также показывают, что профиль высвобождения может быть отрегулирован посредством коррекции концентрации средства модифицированного высвобождения и силы прессования таблетки.

Пример 6 - Получение сравнительных таблеток, следуя описанию предшествующей области техники

Данный пример демонстрирует попытку получения сравнительных таблеток, следуя описанию примера 1 в предшествующей области техники WO 201143118.

В примере 1 цитированного документа предшествующей области техники описана композиция трех отдельных участков, гранул, оболочки гранул и матрицы, где диспергированы покрытые оболочкой гранулы. В соответствии с указанным примером гранулы, включающие лекарственное средство Венлафаксин, образуются на первой стадии, с последующей стадией покрытия оболочкой и наконец, стадией смешивания покрытых оболочкой гранул с компонентами матрицы. Полученную смесь затем прессовали для получения таблеток.

Для целей настоящего сравнительного примера композицию, как таковая, описанная в примере 1 цитированной предшествующей области техники, получали с небольшими модификациями. Лекарственное средство Венлафаксин заменяли гидросмином (цель по 300 мг/таблетку) и глицерилбегенат (20% масс% относительно гранул) включали в качестве вспомогательного вещества для гранул. Глицерилбегенат ясно описан в предшествующей области техники WO 201143118. Количества каждого компонента адаптировали так, что получали таблетки, подходящие для перорального введения (адекватный размер, масса и форма). Получали партию 1 кг.

В следующей таблице показана целевая композиция для сравнительных таблеток по настоящему примеру:

Композиция	гранул, непокрытых	Относительная масса
-------------------	---------------------------	----------------------------

оболочкой	
Гидросмин	50%
Methocel® K100M	15%
Этилцеллюлоза	15%
Compritol® 888 АТО (Глицерилбегенат)	20%
Композиция гранул, покрытых оболочкой	
Гидросмин	86,95%
Этилцеллюлоза	8,70%
Стеарат магния	4,35%
Композиция лекарственной формы (матрицы)	
Гранулы, покрытые оболочкой	50,86%
Моногидрат лактозы	30,96%
Methocel® K100M	17,69%
Стеарат магния	0,49%

500 г просеянного гидросмина, 150 г просеянной Methocel® K100M, 75 г просеянной этилцеллюлозы и 200 г глицерилбегената смешивали в двойном коническом смесителе в течение 15 минут при 20 об/мин. Полученную смесь затем вносили в двойной сигма смеситель (см. фиг. 6А).

Параллельно, водно-спиртовой раствор (30:70) получали посредством смешивания 200 г деионизированной воды и 475 г этанола (96°) и, в 2 лопастном смесителе, 75 г этилцеллюлозы добавляли для получения водноспиртового раствора, включающего 10% этилцеллюлозы. Полученный раствор был высоковязким и манипуляции с ним затруднены (см. фиг. 6В и 6С).

Затем высоковязкий 10% водноспиртовой раствор (30:70) оставшейся 75 г этилцеллюлозы медленно добавляли в двойной сигма смеситель, который содержал просеянный Гидросмин и вспомогательные вещества, и смешивали в течение 10 минут. При перемешивании начинала образовываться высокогетерогенная масса, которая нетипична для такого типа методик смешивания. Наблюдали, что при смешивании ранее расплывчатая смесь гидросмина становилась агломерированной, пастообразной массой (см. фиг. 6D и 6E).

Консистенция смеси не допускала стадии измельчения. Следовательно, эту стадию пропускали, и массу сушили с целью уменьшения агломератов.

Однако полученная сухая масса оказалась экстремально сухой и твердой. Это делало невозможным получение таблеток в соответствии с предшествующей областью техники, но с использованием гидросмина вместо Венлафаксина не могло быть

воспроизведено.

Такой сравнительный пример показывает, что следование указаниям предшествующей области техники могло, но не помогло специалисту решить проблему настоящего изобретения. Замена Венлафаксина гидросмином и добавление глицерида глицерилбегената сделало руководства предшествующей области техники бесполезными, так как полученная масса оказалась нерабочей.

Пример 7 - Таблетки модифицированного высвобождения гидросмина с различным количеством гидросмина

Таблетки получали таким же образом, как описано выше в примере 1, но с модификацией количества гидросмина и адаптацией количества остальных вспомогательных веществ. Также, в таблетках по настоящему примеру средством модифицированного высвобождения было гидрогенизированное хлопковое масло (Lubritab®).

Когда количество гидросмина составило 400, 500, 550 и 900 мг (общая масса таблетки 800, 900, 1000 и 1500 мг, соответственно), таблетки успешно прессовали и адекватно представляли.

Образец 16. Гидросмин 400 мг (50% масс/масс); Prosolv 149 мг (18,625% масс/масс); Lubritab® 230 мг (28,75% масс/масс); тальк 20 мг (2,5% масс/масс) и aerosil®200 1 мг (0,125% масс/масс). Твердость=147 Н.

Образец 17. Гидросмин 500 мг (55,56% масс/масс); Prosolv 149 мг (16,55% масс/масс); Lubritab® 230 мг (25,56% масс/масс); тальк 20 мг (2,22% масс/масс) и aerosil®200 1 мг (0,11% масс/масс). Твердость=164 Н.

Образец 18. Гидросмин 550 мг (55% масс/масс); Prosolv 149 мг (14,9% масс/масс); Lubritab® 280 мг (28% масс/масс); тальк 20 мг (2% масс/масс) и aerosil®200 1 мг (0,1% масс/масс). Твердость=174 Н.

Образец 19. Гидросмин 500 мг (50% масс/масс); Prosolv 159 мг (15,9% масс/масс); Lubritab® 320 мг (32% масс/масс); тальк 20 мг (2% масс/масс) и aerosil®200 1 мг (0,1% масс/масс). Твердость=164 Н.

Образец 20. Гидросмин 900 мг (60% масс/масс); Prosolv 223.5 мг (14,9% масс/масс); Lubritab® 345 мг (23% масс/масс); тальк 30 мг (2% масс/масс) и aerosil®200 1,5 мг (0,1% масс/масс). Твердость=246 Н.

Врем я (ч)	S16		S17		S18		S19		S20	
	% гидрос	% RS D								
0,00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	13	2,3	13	1,6	11	3,2	11	1,5	11	1,3
0,50	19	2,1	18	2,2	17	1,4	16	1,6	16	1,1
1,00	26	2,1	26	1,9	24	0,8	22	1,2	24	2

2,00	36	2	36	1,8	33	0,9	31	1,0	35	3,1
3,00	43	1,8	45	2,1	40	1,0	37	1,2	43	3,5
4,00	49	1,7	51	2	45	0,9	42	1,3	50	3,8
6,00	58	1,7	63	1,8	54	0,9	50	1,3	61	3,9
8,00	66	1,8	74	2,8	62	0,9	57	1,2	69	4
10,00	73	2	83	3,8	69	1,2	63	1,4	76	4
12,00	78	1,8	90	4	76	1,9	68	1,6	82	3,9
14,00	83	1,9	95	2,8	81	2,4	73	1,6	87	3,7
16,00	87	2	98	1,8	86	2,7	77	1,8	91	3,4

Результаты показывают, что вариабельность (% RSD) профилей всегда меньше 10% (для $N > 6$).

Пример 8 - Таблетки модифицированного высвобождения гидросмина с Vivapur вместо Prosolv

Таблетки получали таким же образом, как описано выше в примере 1, но посредством замены разбавителя Prosolv на Vivapur® 102. Prosolv представляет собой коммерческое наименование силикатированной микрокристаллической целлюлозы и Vivapur представляет собой коммерческое наименование микрокристаллической целлюлозы. В этом примере средство модифицированного высвобождения было таким же, как в Образце 1 примера 1: Гидрогенизированное хлопковое масло (Lubritab®). Таблетки успешно прессовали и они выглядели адекватно.

Время (ч)	Также Образец 1 но с Vivapur вместо Prosolv	
	% гидрос	% RSD
0,00	0	0
0,25	12	1,4
0,50	18	1,4
1,00	25	1,4
2,00	34	1,5
3,00	42	1,1
4,00	56	1,2
6,00	64	1,3
8,00	71	1,8
10,00	76	2
12,00	81	2,1
14,00	81	2,1
16,00	85	2,1

Результаты показывают, что вариабельность (% RSD) профилей всегда меньше чем

10% (для $N > 6$).

Пример 9 - Таблетки модифицированного высвобождения гидросмина с неглицеридными агентами высвобождения

Таблетки получали таким же образом, как описано выше в примере 1, но с использованием цетилового спирта в качестве средства, модифицирующего высвобождение (вместо Lubritab®, Precirol® или Compritol®). Цетиловый спирт представляет собой неглицеридное соединение. Таблетки успешно прессовали, но их профиль растворения был неадекватный, как показано в таблице.

Время (ч)	Так же как Образец 1, но с цетиловым спиртом в качестве средства модифицирующего высвобождения	
	% гидрос	% RSD
0,00	0	0
0,25	17	2,4
0,50	26	2,1
1,00	41	4,4
2,00	71	3,1
3,00	91	4
4,00	97	1,4
6,00	98	0,9
8,00	98	0,9
10,00	98	0,9
12,00	98	1
14,00	98	0,9
16,00	99	1

Альтернативная попытка с использованием карнаубского воска, выявила, что настоящее соединение не подходит в качестве высвобождающего средства для целей настоящего изобретения, так как с воском нельзя работать без формирования покрышки из расплавленного воска при просеивании. Следовательно, таблетки не могут быть получены с использованием неглицеридного карнаубского воска.

Пример 10 - Таблетки модифицированного высвобождения гидросмина с гидратированным касторовым маслом в качестве глицеридного высвобождающего средства

Таблетки получали таким же образом, как описано выше в примере 1, но с использованием гидрогенизированного касторового масла (Kolliwax® НСО) в качестве средства модифицированного высвобождения. Таблетки успешно получали, и профиль растворения был адекватным как показано в таблице ниже.

Время (ч)	Также как Образец 1, но с гидрогенизированным
-----------	---

	касторовым маслом в качестве средства модифицирующего высвобождение	
	% гидрос	% RSD
0,00	0	0
0,25	12	0
0,50	17	2,4
1,00	24	2,2
2,00	32	1,6
3,00	39	1,9
4,00	44	1,7
6,00	52	1,5
8,00	58	1,3
10,00	64	1,6
12,00	69	1,5
14,00	73	1,4
16,00	76	1,7

Результаты показывают, что вариабельность (% RSD) профилей всегда меньше чем 10% (для $N > 6$).

Пример 11 - Стабильность таблеток гидросмина при температуре и влажности

Таблетки, полученные в соответствии с примером 1, подвергали трем тестам на стабильность и затем изучали их растворение.

В тесте на стабильность 1 таблетки подвергали, после получения, тесту ускоренной стабильности (условия 40°C и 75 ОВ%). Профили растворения измеряли в момент получения таблеток и после 5 месяцев хранения партии при ниже 25°C и еще 6 месяцев в блистерах PCV/PVDC 120/Al, профиль растворения снова измеряли и сравнивали с исходно полученными значениями.

Результаты, полученные для концентрации высвободившегося Гидросмина в момент времени 2ч, 8ч и 14ч, были фармацевтически приемлемыми: 92%, 93% и 93% исходно полученных значений, соответственно.

В тестах на стабильность 2 и 3 таблетки подвергали, после получения, испытанию длительной стабильности при:

Тест на стабильность 2: 30°C и 75 ОВ%; и

Тест на стабильность 3: 30°C и 65 ОВ%.

Профиль растворения оценивали в момент получения таблеток и после 5 месяцев хранения партии при ниже 25°C и дополнительно 12 месяцев в блистерах PCV/PVDC 120/Al, профиль растворения измеряли снова и сравнивали с исходно полученными значениями.

Результаты, полученные для концентрации высвободившегося гидросмина в момент времени 2ч, 8ч и 14ч, были фармацевтически приемлемыми:

Тест на стабильность 2: 100%, 94% и 94% исходно полученных значений, соответственно; и

Тест на стабильность 3: 97%, 93% и 94% исходно полученных значений, соответственно.

Результаты ускоренной и длительной стабильности, следовательно, показывают, что таблетки остаются стабильными при воздействии усиленных условий температуры и влажности.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция модифицированного высвобождения, содержащая:

(i) от 200 мг до 1200 мг гидросмина;

(ii) по меньшей мере один глицерид, состоящий из сложного эфира, полученного из глицерина и от одной до трех жирных кислот; и

(iii) по меньшей мере один разбавитель, выбранный из силикатированной микрокристаллической целлюлозы, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, мальтозы, карбоната кальция, карбоната магния, оксида магния, фосфата кальция, гидрофосфата кальция, кроскармеллозы натрия, кроссповидона, гликолата крахмала натрия, сахарозы или их смесей.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция является таблеткой и гидросмин и по меньшей мере один глицерид гомогенно распределены в указанной таблетке.

3. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-2, где по меньшей мере один глицерид присутствует в количестве от 10 до 50 масс%, предпочтительно от 15 до 35 масс%, более предпочтительно от 15 до 32 масс%, более предпочтительно от 15 до 25 масс%, еще более предпочтительно от 20 до 25 масс%, относительно общей массы композиции.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, где одну - три жирных кислоты, образующих глицерид, независимо выбирают из C_{12} - C_{32} жирных кислот, предпочтительно от C_{15} - C_{22} жирных кислот.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, где по меньшей мере один глицерид выбирают из группы, включающей глицерилбегенат, глицерилмоноолеат, глицерилдиолеат, глицерилтриолеат, глицерилмоностеарат, глицерилдистеарат, глицерилтристеарат, глицерилпальмитостеарат, растительное масло, гидрогенизированное растительное масло, этилированное касторовое масло, глицерилмонолаурат, глицерилдилаурат, глицерилтрилаурат, глицерилмономиристант, глицерилдимиристант, глицерилтримиристант, глицерилпальмитат, глицерилдипальмитат, глицерилтрипальмитат, и их смеси.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, содержащая от 500 до 700 мг гидросмина, предпочтительно от 550 мг до 650 мг.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, дополнительно содержащая одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, независимо выбранных из группы, образованной глидантами, наполнителями, дезинтегрирующими веществами и вяжущими веществами.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, содержащая от 11 масс% до 23 масс% по меньшей мере одного разбавителя, где масс% соответствует процентному массовому соотношению указанного разбавителя к общей массе композиции.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, содержащая от 12% масс% до 17% масс%

разбавителя, предпочтительно 14,9% масс%.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, содержащая разбавитель, выбранный из силикатированной микрокристаллической целлюлозы или микрокристаллической целлюлозы, или их смеси.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 7-10, дополнительно содержащая от 0,05 до 5 масс% глиданта, выбранного из коллоидного диоксида кремния, талька или их смесей.

12. Способ прямого прессования для получения фармацевтической композиции, как определено в любом из пп. 1-11, включающий стадии:

(а) смешивания гидросмина с по меньшей мере одним глицеридом, состоящим из сложного эфира, полученного из глицерида и одной-трех жирных кислот, по меньшей мере одного разбавителя, выбираемого из силикатированной микрокристаллической целлюлозы, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, фосфата кальция, гидрофосфата кальция, кроскармеллозы натрия, кроссповидона, гликолата крахмала натрия, сахарозы или их смесей и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, независимо выбранного из глидантов, наполнителей, дезинтегрирующих веществ и вяжущих веществ;

(б) прессования смеси стадии (а) в таблетки.

13. Фармацевтическая композиция модифицированного высвобождения, полученная способом по п. 12.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, или 13, характеризующаяся профилем растворения *in vitro* таким, что:

(а) гидросмин в количестве от 25 масс% до 50 масс% относительно общего содержания гидросмина в композиции высвобождается в течение 2 ч,

(б) гидросмин в количестве от 50 масс% до 80 масс% гидросмина относительно общего количества композиции высвобождается в течение 8 ч, и

(с) гидросмин в количестве более чем 70 масс% гидросмина относительно общего количества композиции высвобождается в течение 14 ч,

где *in vitro* высвобождение гидросмина измеряют в соответствии с Фармакопеей Соединенных Штатов (711)-EP (2.9.3) устройством для определения скорости растворения 2 (лопастная мешалка), в 900 мл при pH 6,8 (USP или EP), 50 об/мин и 37°C.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, или 13 или 14, для применения в качестве лекарственного препарата.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, или 13 или 14, для применения в профилактике и/или лечении заболевания, выбранного из хронической венозной недостаточности, варикозной болезни вен, геморроя, отеков, метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени и диабетической нефропатии.

По доверенности

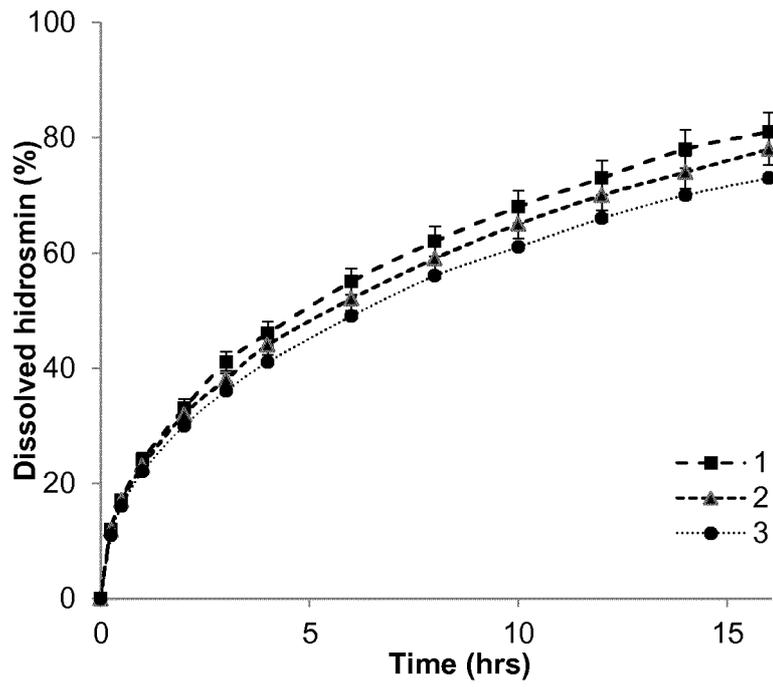


Fig. 1

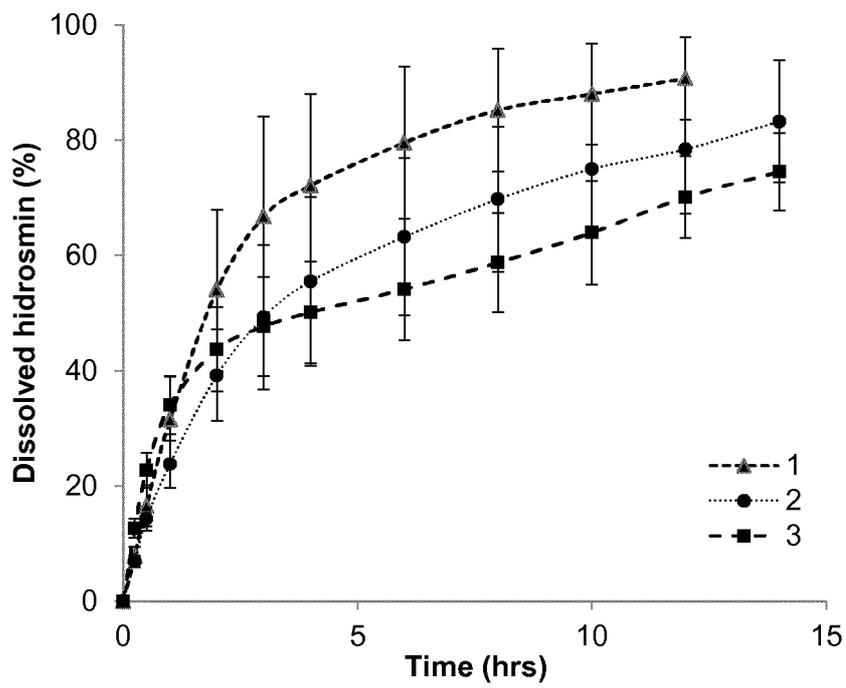


Fig. 2

2/5

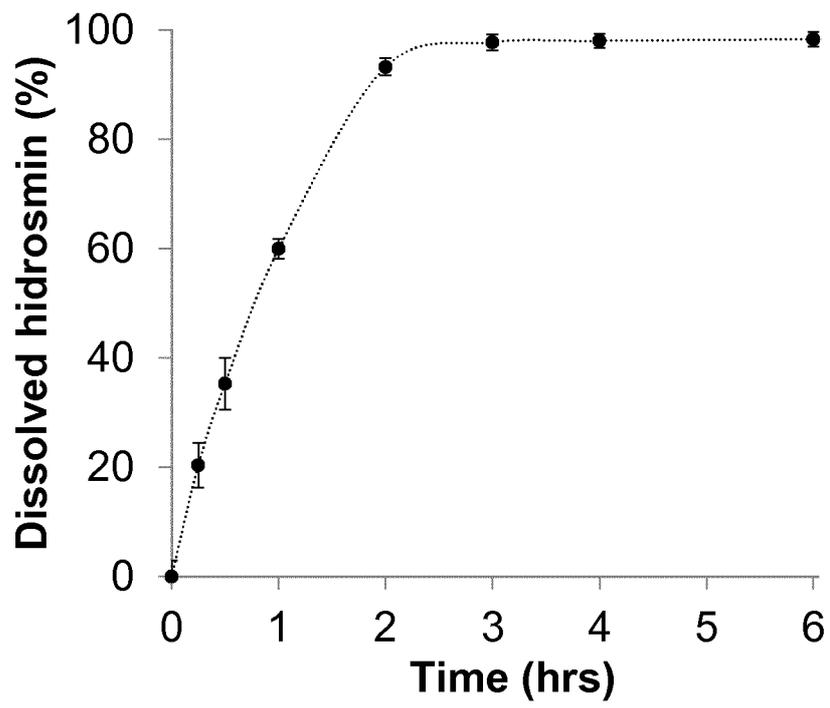


Fig. 3

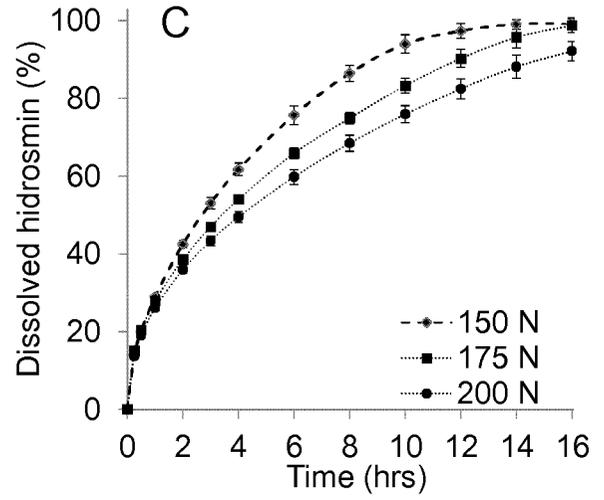
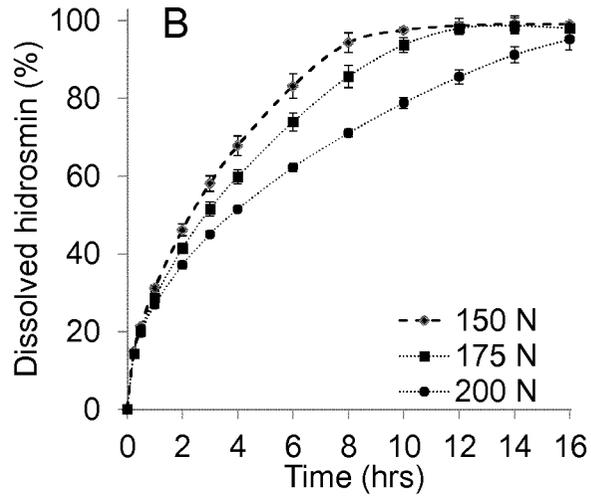
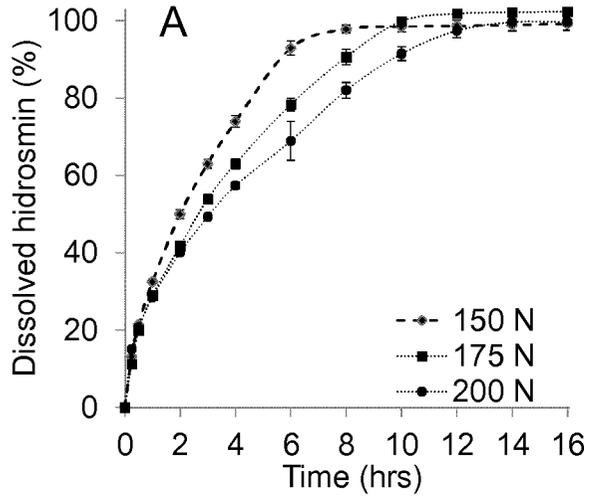


Fig. 4

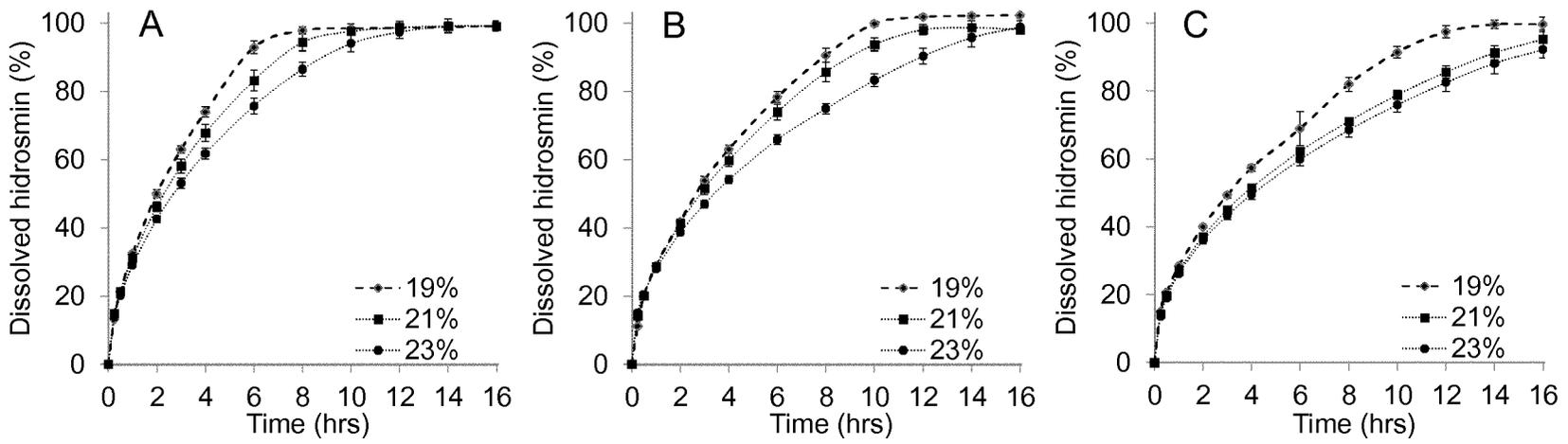


Fig. 5

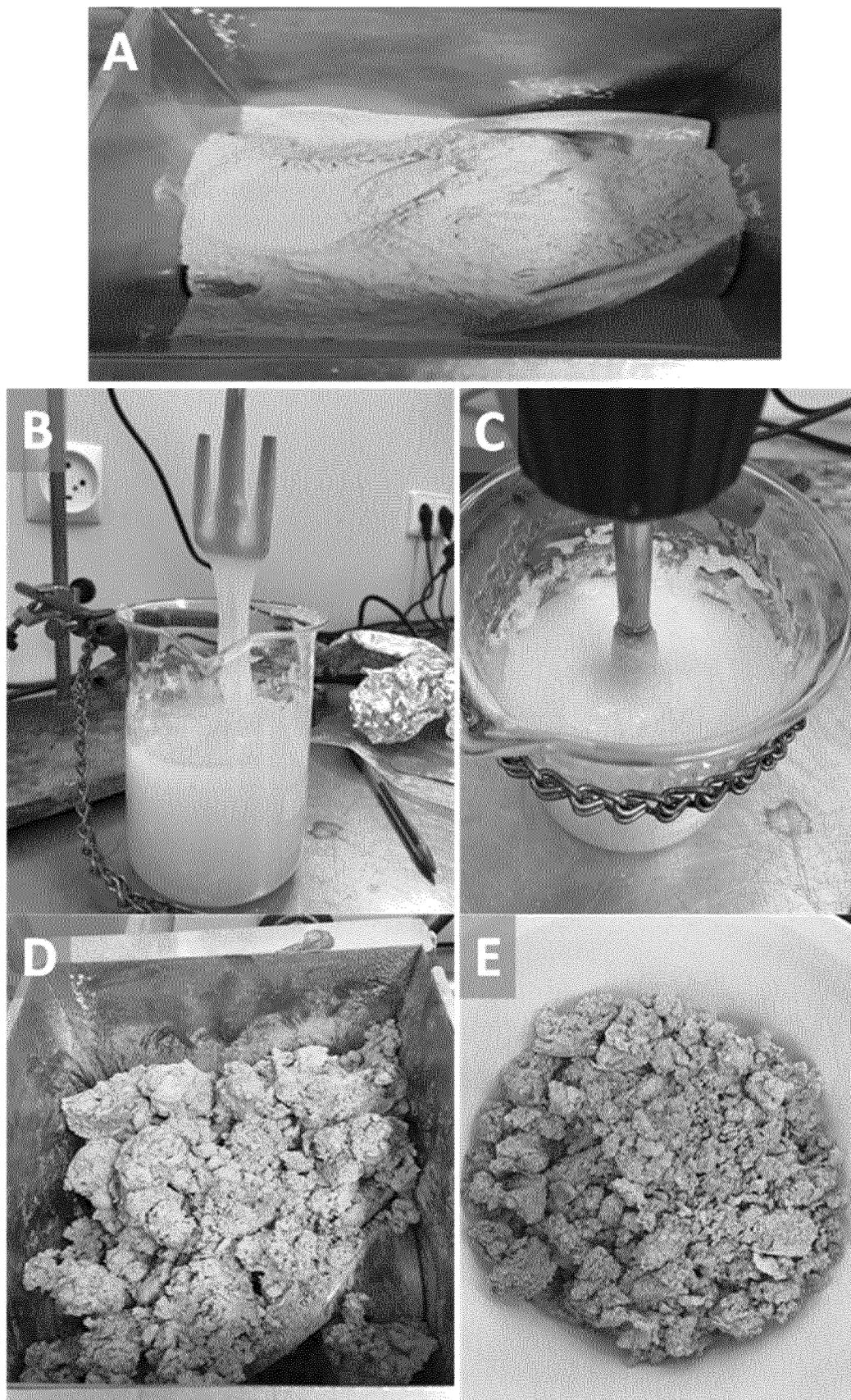


Fig. 6