

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037375**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.22

(21) Номер заявки
201501024

(22) Дата подачи заявки
2014.04.16

(51) Int. Cl. **A61K 9/20** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) СОСТАВЫ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, СОДЕРЖАЩИЕ КОЛХИЦИН, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **61/812,514; EP 13194505.7**

(32) **2013.04.16; 2013.11.26**

(33) **US; EP**

(43) **2016.08.31**

(86) **PCT/IB2014/001201**

(87) **WO 2014/170755 2014.10.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**МАРРИ ЭНД ПУЛ ЭНТЕРПРАЙЗЕС
ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Изобретатель:
Рил Сузанне (AE)

(74) Представитель:
**Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.
(RU)**

(56) **CN-A-101732274
CN-A-101485638**

**J. SIEPMANN ET AL.: "Predicting
drug release from HPMC/lactose tablets",
INTERNATIONAL JOURNAL OF
PHARMACEUTICS, vol. 441, no. 1-2, 1
January 2013 (2013-01-01), pages 826-834,
XP055071597, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/
j.ijpharm.2012.12.009, the whole document, abstract**

(57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим колхицин, предназначенным для проводимого один раз в сутки перорального введения. Составы включают компонент с замедленным высвобождением и необязательный компонент с немедленным высвобождением, содержания которых можно селективно подобрать для обеспечения высвобождения активного ингредиента в соответствии с заранее заданным или желательным профилем высвобождения. Изобретение также относится к способу лечения или предупреждения сердечно-сосудистого заболевания и/или воспалительного заболевания у млекопитающих, включающему введение новых составов, раскрытых здесь.

B1**037375****037375****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По заявке на данное изобретение испрашивается приоритет по предварительной заявке U.S. № 61/812514, поданной 16 апреля 2013 г., и заявке на патент EP № 13194505.7, поданной 26 ноября 2013 г., полное содержание которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Уровень техники

Колхицин, химическое название (-)-N-[(7S,12aS)-1,2,3,10-тетраметокси-9-оксо-5,6,7,9-тетрагидро-бензо[а]гептален-7-ил]ацетамид, является алкалоидом, обнаруженным в экстрактах *Colchicum autumnale*, *Gloriosa superba* и других растений. Он является разрушающим микротрубочки средством, использующимся для лечения патологических состояний, которые можно лечить, облегчить или предупредить противовоспалительным средством.

Колхицин хорошо известен в качестве надлежащего средства лечения острых приступов подагрического артрита, семейной средиземноморской лихорадки (FMF), болезни Бехчета. Его также использовали для лечения многих воспалительных нарушений, предрасположенных к фиброзу. Недавно предположили, что колхицин эффективен для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

В частности, колхицин предлагали в качестве первого средства лечения рецидивирующего перикардита (показание класса I) и необязательно острого перикардита (показание класса II) в выпущенных в 2004 году Европейских нормах лечения перикардиальных заболеваний (Maisch et al., Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases, Eur. Heart, 5, 2004, 25, 916-928).

В публикации Imazio et al. (Circulation, 2005, 112(13), 2012-2016) показано, что колхицин был эффективен для лечения и предупреждения рецидивирующего перикардита в проспективном рандомизированном открытом исследовании 120 пациентов с первым приступом острого перикардита (идиопатические, вирусные, постперикардитомный синдромы и заболевания соединительной ткани), которым случайным образом назначили стандартное лечение аспирином или лечение с добавлением колхицина (от 1,0 до 2,0 мг в первый день и затем от 0,5 до 1,0 мг/сутки в течение 3 месяцев). Первичной конечной точкой являлась частота рецидивов, которая в группе пациентов, получающих колхицин, значительно уменьшалась от 32,3 до 10,7% за 18 месяцев ($p=0,004$).

Кроме того, для той же группы показано, что колхицин после неудачи стандартного лечения может быть эффективен для лечения острого перикардита (Imazio et al., Arch Intern Med, 2005, 165(17), 1987-91). В проспективном рандомизированном открытом исследовании 84 неотобранных пациентов с первым приступом рецидивирующего перикардита случайным образом распределяли на подвергающихся стандартному лечению только аспирином или стандартному лечению с добавлением колхицина (1,0-2,0 мг в первый день и затем 0,5-1,0 мг/сутки в течение 6 месяцев). Первичной конечной точкой являлась частота рецидивов, которая в группе пациентов, получающих колхицин, значительно уменьшалась (реальная частота за 18 месяцев равнялась 24,0% в отличие от 50,6% при стандартном лечении).

Также было показано, что колхицин эффективен для вторичного предупреждения рецидивирующего перикардита Imazio et al., Ann. Intern. Med., 2011, 155(7), 409-14). Колхицин также предлагали использовать для ослабления постперикардитомных реакций, выдаваемых за перикардит (Imazio et al., Am. Heart J., 2011, 162(3), 527-532; Meurin and Tabet, Arch Cardiovasc. Dis., 2011, 104(8-9), 425-427).

Для лечения постперикардитомного синдрома (PPS) колхицин впервые исследовали в предварительном проспективном открытом рандомизированном исследовании колхицина (1,5 мг/сутки) при сопоставлении с плацебо, начиная с третьего дня после операции у 163 пациентов, которым провели операцию на сердце (Finkelstein et al., Herz, 2002, 27, 791-194).

Эффективность колхицина для предупреждения PPS также была продемонстрирована в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании, в котором 360 пациентов (средний возраст 65,7±12,3 лет, 66% мужчин), 180 в каждой группе клинического исследования, рандомизировали на получающих плацебо или колхицин (1,0 мг два раза в день в первый день и затем поддерживающая доза, равная 0,5 мг два раза в день в течение 1 месяца для пациентов массой ≥ 70 кг, и половинные дозы для пациентов массой до 70 кг или не переносящих более высокие дозы) на третий день после операции (Imazio et al., European Heart Journal, 2010, 31, 2749-2754).

В другом исследовании эффективность колхицина была продемонстрирована для сердечно-сосудистого заболевания. В этом клиническом исследовании по проспективной рандомизированной с маскированием конечных точек для исследователя схеме 532 пациента со стабильным коронарным заболеванием, которые получали аспирин и/или клопидогрел (93%) и статины (95%), случайным образом распределяли на группы получавших колхицин по 0,5 мг/сутки или не получавших колхицин и за ними наблюдали в среднем в течение 3 лет (Nidorf et al., JACC, 2013, 61(4), 404-410). Это исследование показало, что колхицин по 0,5 мг/сутки, вводимый в дополнение к статинам и другим стандартным вторичным предупредительным средствам, видимо, эффективен для предупреждения сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильным коронарным заболеванием.

Для лечения подагры рекомендованная доза колхицина (КОЛКРИС®) равна 1,8 мг/сутки в виде одной или нескольких доз в течение 1 ч. Для взрослых с подагрой лечение начинают при дозе, равной 1,2 мг, при первых признаках симптомов и затем вводят 0,6 мг через 1 ч. (Physician's Desk Reference, 68th

ed., (2014)).

КОЛКРИС® представляет собой состав с немедленным высвобождением. Побочные эффекты, связанные с введением КОЛКРИС® включают, но не ограничиваются только ими, тошноту, рвоту, боль в животе, диарею, выпадение волос, слабость, нервное раздражение, тяжелую анемию, низкое содержание лейкоцитов в крови и низкое содержание тромбоцитов в крови (Physician's Desk Reference, 68th ed., (2014)).

В настоящем изобретении эти и другие задачи решают с помощью получения модифицированного состава, содержащего колхицин, характеризующегося замедленным высвобождением активного ингредиента. Настоящее изобретение также относится к эффективной вводимой один раз в день дозированной форме колхицина или его солей, которая может улучшить соблюдение пациентом режима и схемы лечения, а также может ослабить некоторые из побочных эффектов колхицина по сравнению с используемыми в настоящее время или более значительными суточными дозами составов колхицина с немедленным высвобождением.

Краткое изложение сущности изобретения

В соответствии с проиллюстрированными объектами настоящее изобретение относится к составу с замедленным высвобождением, содержащему колхицин в качестве активного ингредиента, где этот состав содержит колхицин или его фармацевтически приемлемую соль; замедляющий агент и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

В соответствии с проиллюстрированными объектами настоящее изобретение относится к способу лечения и/или предупреждения сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества состава с замедленным высвобождением, содержащего колхицин.

В соответствии с проиллюстрированными объектами настоящее изобретение относится к способу лечения и/или предупреждения воспалительного заболевания у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества состава с замедленным высвобождением, содержащего колхицин.

В соответствии с проиллюстрированными объектами настоящее изобретение относится к способу получения таблетки колхицина с замедленным высвобождением, включающему приготовление гранулирующего агента путем растворения 0,25-0,75% в пересчете на массу всей композиции колхицина; добавление наполняющего агента и связующего к продукту, полученному на стадии (A), и приготовление мокрого гранулята; сушку мокрого гранулята, полученного на стадии (B); смешивание высушенного гранулята, полученного на стадии (C), с замедляющим агентом, наполняющим агентом, агентом, придающим скользкость, и смазывающим веществом; и прессование готового гранулята, полученного на стадии (D), в таблетку.

В соответствии с проиллюстрированными объектами настоящее изобретение относится к формованной и прессованной терапевтической композиции с замедленным высвобождением, включающей колхицин и инертные наполнители, объединенные в матрице, характеризующейся длительным, медленным и относительно равномерным возрастающим высвобождением колхицина после введения, в которой инертные наполнители включают гипромеллозу и в которой общее количество инертных наполнителей эффективно для связывания колхицина в твердой матрице с замедленным высвобождением и составляет не менее 99 мас. % указанной формованной и прессованной композиции.

В соответствии с проиллюстрированными объектами настоящее изобретение относится к формованной и прессованной таблетке колхицина с замедленным высвобождением, полученной мокрым гранулированием количества колхицина, достаточного для включения от примерно 0,25 до примерно 0,75% в пересчете на общую массу композиции с инертными наполнителями, в которой инертные наполнители включают следующие: моногидрат лактозы от примерно 10 до примерно 80% в пересчете на общую массу композиции, предварительно желатинизированный крахмал от примерно 5 до примерно 50% в пересчете на общую массу композиции, гипромеллоза 6 мПа·с от примерно 1 до примерно 30% в пересчете на общую массу композиции, очищенная вода (достаточное количество), Реталак от примерно 5 до примерно 40% в пересчете на общую массу композиции, тальк от примерно 0,5 до примерно 5% в пересчете на общую массу композиции и стеариновая кислота от примерно 0,5 до примерно 5% в пересчете на общую массу композиции.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 приведены профили растворения для составов колхицина с замедленным высвобождением, содержащих 10, 15 и 20% соответственно типичного замедляющего агента.

На фиг. 2 приведены профили растворения для состава колхицина с замедленным высвобождением, содержащего 30% типичного замедляющего агента и таблетки, обладающей твердостью, равной 50 и 130 Н соответственно.

На фиг. 3 приведены профили растворения для составов колхицина с замедленным высвобождением, представленных на фиг. 1 и 2.

На фиг. 4 приведен профиль растворения для состава колхицина с замедленным высвобождением,

содержащего 0% типичного замедляющего агента.

Подробное описание изобретения

I. Определения.

Для задач настоящего изобретения термин "колхицин" включает колхицин или любые его фармацевтически приемлемые соли.

"Фармацевтически приемлемый" означает обычно безопасный, нетоксичный и в биологическом и другом отношении не являющийся нежелательным и включает приемлемый для ветеринарии и фармацевтики.

"Фармацевтически приемлемые соли" включают производные колхицина, в которых колхицин модифицирован путем приготовления его солей присоединения с кислотой или основанием и дополнительно означает фармацевтически приемлемые сольваты, включая гидраты и совместные кристаллы таких соединений и таких солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются только ими, соли присоединения неорганической или органической кислоты с основными остатками, такими как амины; соли присоединения щелочного металла или органического остатка с остатками кислоты и т.п., и комбинации, включающие одну или более указанных выше солей. Фармацевтически приемлемые соли включают нетоксичные соли и четвертичные аммониевые соли колхицина. Например, соли нетоксичной кислоты включают образованные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т.п.; другие приемлемые неорганические соли включают соли металлов, такие как натриевая соль, калиевая соль, цезиевая соль и т.п.; и соли щелочноземельных металлов, такие как кальциевая соль, магниевая соль и т.п., и комбинации, включающие одну или большее количество указанных выше солей. Фармацевтически приемлемые органические соли включают соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памоевая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, метилсульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изетионовая, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, где n равно 0–4 и т.п.; соли органического амина, такие как соль триэтиламина, соль пиридина, соль пикколина, соль этаноламина, соль триэтанолламина, соль дихлоргексиламина, соль N,N' -дибензилэтилендиамина и т.п.; и соли аминокислот, такие как аргинат, аспарагинат, глутамат и т.п.; и комбинации, включающие одну или большее количество указанных выше солей; соли органического амина, такие как соль триэтиламина, соль пиридина, соль пикколина, соль этаноламина, соль триэтанолламина, соль дихлоргексиламина, соль N,N' -дибензилэтилендиамина и т.п.; и соли аминокислот, такие как аргинат, аспарагинат, глутамат и т.п.; и комбинации, включающие одну или большее количество указанных выше солей. Все формы таких производных колхицина входят в объем настоящего изобретения, включая все кристаллические, аморфные и полиморфные формы. Конкретные соли колхицина включают гидрохлорид колхицина, дигидрохлорид колхицина и их совместные кристаллы, гидраты или сольваты.

"Фармакокинетические параметры" описывают характеристики *in vivo* активного агента (или метаболита или суррогатного маркера активного агента) в зависимости от времени, например, концентрация в плазме (C), C_{max} , C_n , C_{24} , T_{max} и AUC . " C_{max} " означает измеренную концентрацию активного агента в плазме в точке максимума, или пиковую концентрацию. " C_{min} " означает измеренную концентрацию активного агента в плазме в точке минимума. " C_n " означает измеренную концентрацию активного агента в плазме примерно через n часов после введения. " C_{24} " означает измеренную концентрацию активного агента в плазме примерно через 24 ч после введения. Термин " T_{max} " означает момент времени, в котором измеренная концентрация активного агента в плазме является наибольшей после введения активного агента. " AUC " означает площадь под кривой зависимости измеренной концентрации активного агента в плазме от времени, измеренной в период от одного момента времени до другого. Например, AUC_{0-t} означает площадь под кривой зависимости измеренной концентрации активного агента в плазме от момента времени 0 до момента времени t , где t может быть последним моментом времени наличия измеримой концентрации в плазме для конкретного состава. $\text{AUC}_{0-\infty}$ или $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$ означает рассчитанную площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от момента времени 0 до бесконечности. При исследованиях в стационарном состоянии $\text{AUC}_{0-\tau}$ означает площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от интервала дозирования (т.е. от момента времени 0 до момента времени τ (тау), где тау означает продолжительность интервала дозирования). Другими фармакокинетическими параметрами являются параметр K_e или K_{el} , конечная константа скорости выведения, рассчитанная по полулгарифмической зависимости концентрации в плазме от времени; $t_{1/2}$ конечный период полувыведения, рассчитанный по формуле $0,693/K_{el}$; CL/F означает кажущийся полный клиренс в организме после введения, рассчитанный по формуле полная доза/полный AUC_{∞} ; и V_{area}/F означает кажущийся полный объем распределения после введения, рассчитанный по формуле полная доза/(полный $\text{AUC}_{\infty} \times K_{el}$).

"Эффективность" означает способность активного агента, вводимого пациенту, обеспечить терапевтический эффект у пациента.

"Биологическая доступность" означает степень и скорость, с которой активный агент всасывается в

живой системе или становится доступным на участке физиологической активности. Для активных агентов, которые предназначены для всасывания в кровоток, данные по биологической доступности для данного состава могут дать оценку относительной доли вводимой дозы, которая всасывается в большой круг кровообращения. "Биологическую доступность" можно охарактеризовать с помощью одного или большего количества фармакокинетических параметров.

"Дозированная форма" означает единицу вводимого активного агента. Примеры дозированных форм включают таблетки, капсулы, формы для инъекций, суспензии, жидкости, эмульсии, кремы, мази, суппозитории, вдыхаемые формы, чрескожные формы и т.п.

"Состав с немедленным высвобождением" означает состав, из которого высвобождается количество, большее или равное примерно до 80% фармацевтического агента, за время, меньшее или равное примерно до 30 мин.

Для задач настоящего изобретения усиливающий агент ("усилитель") определяется как любой нефармацевтически активный ингредиент, который улучшает терапевтический потенциал состава.

"Замедленное высвобождение" определяется в настоящем изобретении как высвобождение фармацевтического агента непрерывным образом в течение длительного периода времени.

"Длительный период времени" означает непрерывный период времени, равный более примерно 1 ч, более примерно 4 ч, более примерно 8 ч, более примерно 12 ч, более примерно 16 ч или до более примерно 24 ч.

При использовании в настоящем изобретении, если не указано иное, "скорость высвобождения", или "степень высвобождения", или "скорость растворения" лекарственного средства означает количество лекарственного средства, высвобождающегося из дозированной формы за единицу времени, например количество миллиграммов лекарственного средства, высвобождающегося за 1 ч (мг/ч) или долю всей дозы лекарственного средства, высвобождающуюся за 1 ч. Скорости лекарственного средства высвобождения для дозированных форм обычно измеряют как *in vitro* скорость высвобождения лекарственного средства, т.е. количество лекарственного средства, высвобождающегося из дозированной формы за единицу времени, измеренное при подходящих условиях и в подходящей жидкости. Скорости высвобождения, указанные в настоящем изобретении, определяются путем помещения исследуемой дозированной формы в среду при подходящем пути растворения. Аликвоты среды, собранные через заранее заданные интервалы, после этого вводят в хроматографическую систему, снабженную детектором, подходящим для количественного определения лекарственного средства, высвобождающегося через исследуемые интервалы.

Побочный эффект определяется в настоящем изобретении как вторичный и обычно нежелательный эффект лекарственного средства.

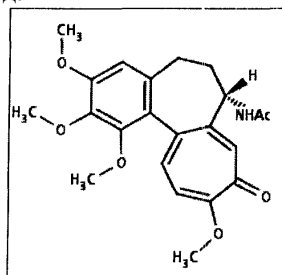
Такие термины, как "лечение" или "лечить" или "облегчение" или "облегчать" означают 1) терапевтические меры, которые излечивают, замедляют, ослабляют симптомы и/или останавливают прогрессирование диагностированного патологического состояния или нарушения; и 2) профилактические или предупредительные меры, которые предупреждают и/или замедляют развитие целевого патологического состояния или нарушения. Таким образом, нуждающиеся в лечении включают тех, у которых уже имеется нарушение; тех, которые склонны к проявлению нарушения; и тех, у которых нарушение необходимо предупредить. Благоприятные или желательные клинические результаты включают, но не ограничиваются только ими, смягчение симптомов, уменьшение тяжести заболевания, стабилизацию (т.е. не ухудшение) протекания заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или ослабление протекания заболевания и ремиссию (частичную или полную), регистрируемые или не регистрируемые. "Лечение" также может означать увеличение продолжительности жизни по сравнению с ожидаемой продолжительностью жизни при отсутствии лечения. Нуждающиеся в лечении включают тех, у которых уже имеется патологическое состояние или нарушение, а также тех, которые склонны к проявлению патологического состояния или нарушения, или тех, у которых патологическое состояние или нарушение необходимо предупредить.

"Субъект", или "индивидуум", или "животное", или "пациент", или "млекопитающее" означает любого субъекта, в частности млекопитающего, для которого желателен диагноз, прогноз или лечение. Млекопитающие включают людей, домашних животных, сельскохозяйственных животных и животных, находящихся в зоопарках, участвующих в спорте или таких домашних животных, как собаки, кошки, морские свинки, кролики, крысы, мыши, лошади, крупный рогатый скот, коровы, медведи и т.д. Значение терминов "эукариот", "животное", "млекопитающее" и т.п. хорошо известно в данной области техники и можно, например, определить по публикации Wehner und Gehring (1995; Thieme Verlag). В контексте настоящего изобретения также предполагается, что необходимо лечить животных, которые являются важными с экономической, агрономической или научной точки зрения. Важные с научной точки зрения организмы включают, но не ограничиваются только ими, мышей, крыс и кроликов. Неограничивающими примерами важных с агрономической точки зрения животных являются овцы, крупный рогатый скот и свиньи, хотя, например, кошек и собак можно считать важными с экономической точки зрения животными. В одном варианте осуществления субъектом/пациентом является млекопитающее; в другом варианте осуществления субъектом/пациентом является человек или млекопитающее, не являющееся челове-

ком (такое как, например, морская свинка, хомяк, крыса, мышь, кролик, собака, кошка, лошадь, обезьяна, человекообразная обезьяна, мартышка, бабуин, горилла, шимпанзе, орангутанг, гиббон, овца, крупный рогатый скот или свинья); наиболее предпочтительным субъектом/пациентом является человек.

II. Колхицин.

Колхицин, применяющийся в настоящем изобретении, описан подробно ниже. Химическая структура колхицина (ChemID 1012) имеет вид:



Химическим названием колхицина является N-[5,6,7,9-тетрагидро-1,2,3,10-тетраметокси-9-оксобензо[а]гептален-7-ил],(S)-ацетамид; молекулярная формула: $C_{22}H_{25}NO_6$; регистрационный № CAS: 64-86-8.

Колхицин является противовоспалительным лекарственным средством, давно применяющимся в медицине, применяющимся для симптоматического лечения воспалительных заболеваний, чаще всего подагры. Он является природным продуктом, который можно экстрагировать из двух растений семейства лилейные, *Colchicum autumnale* и *Gloriosa superba*. Колхицин является трициклическим алкалоидом и обладает молекулярной массой, равной 399,437. Активный ингредиент колхицин, а также состав таблеток приведены в различных национальных и международных фармакопеях, таких как Фармакопея США (USP).

Положительный эффект этого растительного источника при лечении ревматизма и отеков впервые был описан примерно в 1500 г. до нашей эры в Египте. Его применение при подагре впервые было описано примерно 1500 лет назад (Graham and Roberts, 1953, Ann Rheum Dis. 12(1):16-9). В настоящее время терапевтическое значение колхицина надежно установлено для целого ряда воспалительных заболеваний, и он утвержден FDA для профилактики и лечения острых приступов подагры и семейной средиземноморской лихорадки (FMF). Другими важными нерегламентированными случаями применения, в частности, являются применение при болезни Бехчета и рецидивирующем перикардите. При всех известных показаниях его обычно вводят перорально в виде твердой таблетки в дозе, равной 0,5-0,6 мг/таблетка (например, в Европе и США соответственно). Фармакотерапевтический механизм действия колхицина при различных нарушениях полностью не изучен, хотя известно, что лекарственное средство накапливается преимущественно в лейкоцитах, частично в нейтрофилах, что важно для его терапевтического эффекта. Фармакокинетику колхицина преимущественно модулируют его взаимодействия с тремя особыми белками: тубулином, цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) и Р-гликопротеином. Предполагается, что большинство терапевтических эффектов лекарственного средства связаны с его способностью связываться с β -тубулином и тем самым ингибировать самосборку и полимеризацию микротрубочек. Доступность тубулина важна для нескольких клеточных функций, таких как митоз. Поэтому колхицин действует в качестве "митотического яда" или яда для веретена. Путем ингибирования самосборки микротрубочек колхицин препятствует многим клеточным функциям, участвующим в иммунном ответе, таким как модулирование выработки хемокинов и простагландинов и ингибирование молекул адгезии нейтрофилов и эндотелиальных клеток. В конечном счете он уменьшает дегрануляцию, хемотаксис и фагоцитоз нейтрофилов, тем самым ослабляя иницирование и амплификацию воспаления. Колхицин также подавляет осаждение кристаллов мочевой кислоты (процесс, важный для генеза подагры), которое усиливается при низком значении pH в тканях, вероятно, путем подавления окисления глюкозы и последующего уменьшения содержания молочной кислоты в лейкоцитах (Imazio, Brucato et al. 2009, Eur. Heart J., 30(5):532-9; Cocco, Chu et al. 2010, Eur. J. Intern. Med., 21(): 503-8; Stanton, Gernert et al. 2011, Med. Res. Rev., 31(3):443-81). При лечении перикардита колхицин проявляет свое терапевтическое воздействие путем подавления острого воспаления перикарда. Однако точные клеточные и молекулярные механизмы того, как колхицин снимает боль и воспаление при остром перикардите и предупреждает рецидивы, пока полностью не выяснены.

Колхицин в контексте настоящего изобретения можно использовать для предупреждения и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний и/или воспалительных заболеваний.

III. Составы с замедленным высвобождением.

Настоящее изобретение также относится к составу колхицина с замедленным высвобождением, предназначенному для лечения или предупреждения сердечно-сосудистого заболевания и/или воспалительного нарушения у субъекта, где колхицин высвобождается из состава с замедленной скоростью при заранее заданном или желательном профиле высвобождения. Такое высвобождение обеспечивается пу-

тем включения в состав компонента с пролонгированным высвобождением и необязательного компонента с немедленным высвобождением. Состав колхицина, предлагаемый в настоящем изобретении, можно приготовить в виде дозированной формы, выбранной из группы, включающей таблетку, пилюлю, капсулу, каплету, пастилку, саше, крахмальную облатку, пакет, присыпки или любую другую форму, подходящую для перорального введения.

В соответствии с настоящим изобретением колхицин, описанный в настоящем изобретении (т.е. в частности, в виде (фармацевтической) композиции), вводят в форме препарата с замедленным высвобождением. Другие выражения, такие как "с пролонгированным высвобождением", "с регулируемым высвобождением", "с модифицированным высвобождением" или "с задержанным высвобождением", "препарат" или "состав" в настоящем изобретении обладают таким же значением, как "препарат с замедленным высвобождением". Такие препараты, в принципе, могут находиться в любой форме, известной специалисту в данной области техники, и включают фармацевтические формы для перорального (твердые, полужидкие, жидкие), кожного (кожный пластырь), сублингвального, парентерального (инъекция), глазного (глазные капли, гель или мазь) или ректального (суппозиторий) введения, если обеспечивается замедленное высвобождение.

В соответствии с настоящим изобретением препараты с замедленным высвобождением включают все фармацевтические формы, которые обеспечивают равномерный профиль высвобождения лекарственного средства, что после введения пациенту делает вещество лекарственного средства доступным в течение увеличенного периода времени. Такой увеличенный период времени может составлять от 10, 20, 30, 40, 50 или 60 мин и примерно до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 ч. Пролонгированное высвобождение также можно определить функционально как высвобождение более 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 99% колхицина после от примерно 10, 20, 30, 40, 50 или 60 мин и до примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 ч. Пролонгированное высвобождение при использовании в настоящем изобретении также можно определить как обеспечение доступности колхицина для пациента независимо от усвоения, поскольку некоторое количество колхицина может никогда не всосаться у пациента. Специалист в данной области техники может легко получить различные дозированные формы с пролонгированным высвобождением, раскрытые в настоящем изобретении, для обеспечения доставки и замедленного высвобождения колхицина в печени и/или тонком и толстом кишечнике, только в тонком кишечнике или только в толстом кишечнике.

В некоторых вариантах осуществления препараты с замедленным высвобождением могут быть независимыми от pH. Это обеспечивает растворение препаратов почти в любой среде. В других вариантах осуществления препараты с замедленным высвобождением могут быть зависимыми от pH. Это обеспечивает высвобождение обычно в некотором в целом предсказуемом положении в тонком кишечнике, которое удалено от того, в котором оно происходило бы, если бы не было изменений для задержанного высвобождения. Методикой задержки высвобождения является, например, нанесение покрытия. Любые нанесенные покрытия должны обладать толщиной, достаточной для того, чтобы все покрытие не растворилось в желудочно-кишечных жидкостях при значениях pH ниже примерно 5, но растворялось при значениях pH, равных примерно 5 и выше. Предполагается, что любой аниогенный полимер, обладающий профилем растворения, зависимым от pH, можно использовать в качестве энтеросолюбильного покрытия при практическом осуществлении настоящего изобретения для обеспечения доставки в нижние отделы желудочно-кишечного тракта. Полимеры и их совместимые смеси можно использовать для образования покрытия для задержанного или пролонгированного высвобождения активных ингредиентов и некоторые из них включают, но не ограничиваются только ими: шеллак, также называемый очищенным лаком, очищенный продукт, полученный из смолообразных секретов насекомого. Это покрытие растворяется в средах с $\text{pH} > 7$.

В некоторых вариантах осуществления на препараты с замедленным высвобождением может влиять наличие алкоголя в организме. Наличие алкоголя в организме пациента может усилить растворение композиции и может вызвать немедленное высвобождение всей дозы. Этот эффект известен как "выброс дозы" и зависит от растворимости веществ в алкоголе. Например, для препаратов с замедленным высвобождением, которые содержат большую дозу для медленного высвобождения в течение 24 ч, этот эффект может быть опасным и даже может угрожать жизни.

Для обеспечения равномерности или постоянной скорости высвобождения препараты с замедленным высвобождением можно приготовить с использованием гидрофильных матриц медленного высвобождения. Эти гидрофильные матрицы медленного высвобождения известны в области составов лекарственных средств. Например, одной такой гидрофильной матрицей является гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) или гипромеллоза. Гидрофильные матрицы обеспечивают начальное высвобождение лекарственного продукта на начальной фазе, в основном обусловленное быстрым набуханием поверхности матрицы таблетки совместно с эрозией, что приводит к немедленному высвобождению лекарственного вещества, распределенного вблизи от поверхности таблетки. В одном варианте осуществления в зависимости от желательного профиля высвобождения может немедленно высвободиться примерно 50%, примерно 45%, примерно 40%, примерно 35%, примерно 30%, примерно 25%, примерно 20%, примерно 15% или примерно 10% лекарственного вещества. В одном варианте осуществления может немедленно

высвободиться по меньшей мере примерно 20% лекарственного вещества. В другом варианте осуществления по меньшей мере примерно 20% лекарственного вещества может высвободиться в течение примерно первых 30 мин. При использовании в настоящем изобретении термин "примерно" или "приблизительно" означает отклонение на 10% от указанных значений (например, 50, 45, 40% и т.п.) или в случае диапазона значений означает отклонение на 10% от нижнего и верхнего предельных значений таких диапазонов. Например, "примерно 50%" означает диапазон от 45 до 55%. При начальном набухании поверхности таблетки начинается образование геля гидрофильной матрицы. Это гелеобразование предупреждает немедленное растворение и разрыхление ядра таблетки, тем самым обеспечивая медленное растворение основной части лекарственных веществ с течением времени в этой гелевой структуре и диффузию в раствор в соответствии с правилами закона Фика. Сама диффузия может начаться в этом составе в зависимости от концентрации гипромеллозы и вязкости образовавшегося геля, которые зависят от молекулярной массы гипромеллозы. Поэтому профили высвобождения лекарственного средства можно менять путем использования гипромеллозы разных марок вязкости или их смесей. Все соответствующие параметры состава и способа, обеспечивающие прогнозируемый профиль высвобождения, общеизвестны, и их можно регулировать с помощью известных технологий, например скрининга состава, статистических исследований.

В одном варианте осуществления вещество, обеспечивающее замедленное высвобождение состава с регулируемым высвобождением, можно дополнительно смешать со связующим. Связующее добавляют для увеличения механической прочности гранулы и таблетки при изготовлении. Связующее можно добавить к составу разными путями: (1) в виде сухого порошка, который смешивают с другими ингредиентами до мокрого агломерирования; (2) в виде раствора, который используют в качестве агломерирующей жидкости во время мокрого агломерирования и называют раствором связующего; и (3) в виде сухого порошка, который смешивают с другими ингредиентами до уплотнения. В этом случае связующее называют сухим связующим. Растворы связующих являются обычными средствами включения связующего в гранулы. В некоторых вариантах осуществления связующее, используемое в составе, находится в форме сухого порошкообразного связующего. Неограничивающие примеры связующих, применимых для ядра, включают гидрированное растительное масло, касторовое масло, парафин, высшие алифатические спирты, высшие алифатические кислоты, длинноцепочечные жирные кислоты, эфиры жирных кислот, воскообразные материалы, такие как жирные спирты, эфиры жирных кислот, глицериды жирных кислот, гидрированные жиры, углеводороды, обычные воска, стеариновую кислоту, стеариловый спирт, гидрофобные и гидрофильные полимеры, содержащие углеводородные основные цепи, и их смеси. Конкретные примеры растворимых в воде полимерных связующих включают модифицированный крахмал, желатин, поливинилпирролидон, производные целлюлозы (такие как, например, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) и гидроксипропилцеллюлоза (HPC)), поливиниловый спирт и их смеси. В одном варианте осуществления связующим является HPMC. В другом варианте осуществления связующим является гипромеллоза 6 мПа·с. В одном варианте осуществления связующее может содержаться в количестве, равном от примерно 1 до примерно 30 мас.% в пересчете на состав.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения состав с замедленным высвобождением может включать разрыхлитель. Разрыхлитель означает агент, использующийся при фармацевтическом приготовлении таблетки, который обеспечивает ее распад и высвобождение ее лекарственных веществ при соприкосновении с влагой. В одном варианте осуществления разрыхлитель может быть растворим в воде для обеспечения распада таблетки в желудке. Неограничивающие примеры разрыхлителей, предназначенных для применения в составе, включают сахарозу, лактозу, предпочтительно моногидрат лактозы, трегалозу, мальтозу, маннит и сорбит, натриевую соль кроскармеллозы, кросповидон, альгиновую кислоту, альгинат натрия, сополимер метакриловой кислоты с DVB (дивинилбензол), сшитый PVP (поливинилпирролидон), микрокристаллическую целлюлозу, калиевую соль полакрилина, натриевую соль гликолята крахмала, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси. По меньшей мере в одном варианте осуществления разрыхлитель выбран из группы, включающей микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel PH101), сшитый поливинилпирролидон (например, КОЛЛИДОН® CL), сшитую натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (например, AC-DI-SOL™), крахмал или производные крахмала, такие как натриевая соль гликолята крахмала (например, ЭКСПЛОТАБ®), или комбинации с крахмалом (например, ПРИМОГЕЛЬ™), набухающие ионообменные смолы, такие как АМБЕРЛИТ™ IRP 88, формальдегид-казеин (например, ЭСМА СПРЕНГ™) и их смеси.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения состав с замедленным высвобождением может включать наполняющий агент или наполнитель. Наполняющий агент означает инертное вещество, используемое в качестве наполнителя для придания желаемого объема, характеристик сыпучести и характеристик прессования при изготовлении таблетки. Неограничивающие примеры наполняющих агентов, предназначенных для применения в составе, включают сахарозу, лактозу, предпочтительно моногидрат лактозы, трегалозу, мальтозу, маннит и сорбит, натриевую соль кроскармеллозы, кросповидон, альгиновую кислоту, альгинат натрия, сополимер метакриловой кислоты с DVB, сшитый PVP, микрокристаллическую целлюлозу, калиевую соль полакрилина, натриевую соль гликолята крахмала, крахмал,

предварительно желатинизированный крахмал и их смеси. В одном варианте осуществления моногидрат лактозы включают в качестве наполняющего агента в количестве, равном от примерно 10 до примерно 80%, предпочтительно примерно 59 мас.% в пересчете на массу таблетки. В одном варианте осуществления предварительно желатинизированный крахмал включают в качестве наполняющего агента в количестве, равном от примерно 5 до примерно 50%, предпочтительно примерно 7,5 мас.% в пересчете на массу таблетки.

В другом варианте осуществления состав с замедленным высвобождением, предлагаемый в настоящем изобретении, может включать замедляющий высвобождение агент, предназначенный для поддержания постоянной скорости высвобождения лекарственного средства. Примеры замедляющих агентов включают, но не ограничиваются только ими, простые эфиры целлюлозы, сложные эфиры целлюлозы, сополимеры акриловой кислоты, воска, камеди, глицероловые эфиры жирных кислот и эфиры сахарозы жирных кислот. В одном варианте осуществления замедляющим агентом является РЕТАЛАК® (Meggte), разбрызгиваемая агломерирующая смесь 50 частей моногидрата лактозы и 50 частей гипромеллозы. Вязкость гипромеллозы, используемой в настоящем изобретении, может находиться в диапазоне

6-100000 мПа·с. В одном варианте осуществления вязкость используемой гипромеллозы равна 4000 мПа·с. Регулирование количества замедляющего агента в композиции может менять скорость высвобождения лекарственного средства. В одном варианте осуществления замедляющий агент состава, предлагаемый в настоящем изобретении, обеспечивает высвобождение колхицина непрерывным и равномерным образом, и его содержание выбирают таким, чтобы примерно 80% активного ингредиента высвобождалось *in vitro* в течение заранее заданного периода времени. Например, но никоим образом не ограничивая объем настоящего изобретения, период времени может составлять не более 24 ч, не более 16 ч, не более 12 ч, не более 8 ч, не более 6 ч, не более 4 ч, не более 3,5 ч или не более 1,5 ч в зависимости от желательных характеристик конечного продукта. Следует понимать, что скорость высвобождения может меняться в зависимости от того, проводят ли эксперимент *in vitro* или *in vivo*. Поэтому, при желании, скорость высвобождения равна от примерно 1,5 до примерно 3,5 ч *in vitro* или от примерно 1,5 до примерно 6 ч *in vitro*, скорость высвобождения при условиях *in vivo* в зависимости от экспериментальных условий в действительности может быть разной. В одном варианте осуществления из состава с замедленным высвобождением, предлагаемого в настоящем изобретении, колхицин высвобождается непрерывным и равномерным образом так, что примерно 80% активного ингредиента высвобождается *in vitro* в течение от примерно 1,5 до примерно 3,5 ч.

В другом варианте осуществления состав с замедленным высвобождением, предлагаемый в настоящем изобретении, может включать агент, придающий скользкость. Агент, придающий скользкость, можно использовать для улучшения характеристик сыпучести порошка до и во время таблетирования и для уменьшения слеживания. Подходящие агенты, придающие скользкость, включают коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, тальк, трикальцийфосфат и т.п. В одном варианте осуществления тальк включают в качестве агента, придающего скользкость, в количестве, равном от примерно 0,05 до примерно 5%, предпочтительно примерно 1 мас.% в пересчете на массу таблетки.

В другом варианте осуществления состав с замедленным высвобождением, предлагаемый в настоящем изобретении, может включать смазывающее вещество. Смазывающие вещества можно добавлять к фармацевтическим составам для снижения любого трения, которое наблюдается между твердым веществом и пуансоном во время изготовления таблетки. Сильное трение во время таблетирования может привести к целому ряду затруднений, включая ненадлежащее качество таблетки (прилипание или даже разрушение таблетки при отделении от формы и вертикальные царапины на краях таблетки) и может даже остановить производство. Поэтому смазывающие вещества добавляют к некоторым составам таблеток, предлагаемым в настоящем изобретении, включая некоторые варианты осуществления состава, описанные в настоящем изобретении. Неограничивающие примеры смазывающих веществ, применимых для ядра, включают глицерилбегенат, стеариновую кислоту, гидрированные растительные масла (такие как гидрированное хлопковое масло (СТЕРОТЕКС®), гидрированное соевое масло (СТЕРОТЕКС® НМ) и гидрированное соевое масло и гидрированное касторовое масло (СТЕРОТЕКС® К)), стеариловый спирт, лейцин, полиэтиленгликоль (молекулярная масса 1450, предпочтительно 4000 и выше), стеарат магния, глицерилмоностеарат, полиэтиленгликоль, полимеры этиленоксида (например, выпускающиеся под зарегистрированным торговым названием КАРБОВАКС® фирмой Union Carbide, Inc., Danbury, Conn.), лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, олеат натрия, стеарилфумарат натрия, DL-лейцин, коллоидный диоксид кремния, их смеси и другие, известные в данной области техники. В одном варианте осуществления стеариновую кислоту включают в качестве смазывающего вещества в количестве, равном от примерно 0,05 до примерно 5%, предпочтительно примерно 1 мас.% в пересчете на массу таблетки.

Подсластители, которые также можно использовать для придающих вкус покрытий в некоторых вариантах осуществления матричных дозированных форм, включают глюкозу (кукурузный сироп), дек-

строзу, инвертный сахар, фруктозу и их смеси (если они не используются в качестве носителя); сахарин и различные его соли, такие как натриевая соль; дипептидные подсластители, такие как аспартам; дигидрохальконы, глицирризин; Stevia Rebaudiana (стевиозид); хлорпроизводные или сахарозу, такую как су-кралоза; и гидроксисахара, такие как сорбит, маннит, ксилит и т.п. Также включены гидрированные гид-ролизаты крахмала и синтетические подсластители, такие как 3,6-дигидро-6-метил-1-1-1,2,3-оксатиазин-4-1-2,2-диоксид, в особенности его калиевая соль (ацесульфам-К) и натриевая и кальциевая соли. Под-сластители можно использовать по отдельности или в виде любой их комбинации.

Состав с регулируемым высвобождением, предлагаемый в настоящем изобретении, может допол-нительно содержать один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполните-лей, таких как гранулирующие средства или агенты, красители, ароматизаторы, регуляторы pH, антиад-гезивы, агенты, придающие скользкость, и аналогичные инертные наполнители, обычно использующие-ся в фармацевтических композициях. В одном варианте осуществления цветной инертный наполнитель с успехом можно добавить для придания видимого отличия с целью предупреждения ненадлежащего ис-пользования. Одновременно он может окрасить жидкость или частицы или одно независимо от другого. Из числа подходящих цветных инертных наполнителей можно указать следующие: индигодин, коше-ниль, карминовую кислоту, оранжево-желтый S, красный очаровательный AC, оксиды железа, куркумин, рибофлавин, тартразин, хинолин желтый, азорубин, амарант, кармины, эритрозин, красный 2G, синий патентованный V, сверкающий синий FCF, хлорофиллы, комплексы хлорофиллов с медью, зеленый S, карамель, сверкающий черный BN, растительный уголь, коричневый FK и HT, каротиноиды, экстракты аннатто, экстракты паприки, ликопин, лютеин, кантаксантин, свекольный красный, антоцианы, карбонат кальция, диоксид титана, алюминий, серебро, золото или литолрубин ВК или любой другой цветной инертный наполнитель, подходящий для перорального введения.

В одном варианте осуществления на состав с замедленным высвобождением можно нанести покры-тие. Покрытия могут выполнять разные функции. В некоторых вариантах осуществления покрытия мож-но использовать, например, для обеспечения задержанного высвобождения, стойкости к действию ки-слоты, направленного высвобождения в нижних отделах желудочно-кишечного тракта, исключения не-приятного вкуса во рту. В некоторых вариантах осуществления покрытия можно использовать для защи-ты системы активный фармацевтический ингредиент (API)/таблетка от действия света и обеспечения большей механической прочности. Разумеется, следует понимать, что покрытие может выполнять и дру-гие функции и специалисту в данной области техники известно назначение покрытия таблетки.

На частицы фармацевтической композиции и/или твердый носитель можно нанести одно или боль-шее количество энтеросолюбильных покрытий, защитных покрытий, пленочных покрытий, барьерных покрытий, плотных покрытий, быстрораспадающихся покрытий или разрушающихся ферментом покры-тий. Для обеспечения желательных характеристик можно использовать несколько покрытий. Кроме того, одно или большее количество активных веществ можно ввести для немедленного высвобождения, им-пульсного высвобождения, регулируемого высвобождения, пролонгированного высвобождения, задер-жанного высвобождения, направленного высвобождения, синхронного высвобождения или направлен-ного задержанного высвобождения. В действительности, состав может включать комбинации типичных фармацевтических активных веществ (например, псевдоэфедрин) и витаминов (например, витамин С), неорганических веществ (Ca, Mg, Zn, K) или других добавок (например, зверобой, эхинацея, аминокис-лоты). Для регулирования высвобождения/всасывания твердые носители можно приготовить из разных типов компонентов с разными содержаниями или при разных толщинах покрытий, с включением или без включения активного ингредиента. Для обеспечения желательных характеристик такие разные твердые носители можно смешать в дозированной форме. Жидкие составы можно доставлять и адаптировать для пероральной, назальной, буккальной, глазной, уретральной, проводимой через слизистую оболочку, ва-гинальной, местной или ректальной доставки, хотя в основном используют пероральную доставку.

В случае приготовления с микрочастицами или наночастицами профиль высвобождения лекарст-венного средства можно легко изменить путем добавления покрытия, например покрытия из твердого или мягкого желатина, покрытия из крахмала, смолы или полимерного покрытия и/или целлюлозного покрытия. Хотя они и не ограничиваются микрочастицами или наночастицами (как, например, в случае микрокапсул или нанокпсул), на такие дозированные формы можно дополнительно нанести, например, защитное покрытие, энтеросолюбильное покрытие, покрытие для пролонгированного высвобождения или покрытие для направленного задержанного высвобождения. Термин "энтеросолюбильное покрытие" при использовании в настоящем изобретении относится к смеси фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, которые наносят на носители, объединяют, смешивают с носителем или иным образом добавляют к носителю или композиции. Покрытие можно нанести на активное вещество, которое спрес-совано, сформовано или экструдировано, и оно также может включать желатин, и/или pellets, шарики, гранулы или частицы носителя или композиции. Покрытие можно использовать в виде водной диспер-сии или после растворения в подходящем растворителе. Носитель может быть или может не быть полно-стью или частично биологически разлагающимся. В одном варианте осуществления полиметакрилаты и акриловые полимеры можно использовать в качестве полимеров для покрытий. По меньшей мере в од-ном варианте осуществления покрытием является лак из акриловой смолы, использующийся в виде вод-

ной дисперсии, такой как продающийся фирмой Rohm Pharma под торговым названием EUDRAGIT® или фирмой BASF под торговым названием KOLLICOAT®. В более предпочтительных вариантах осуществления EUDRAGIT® E100 используют в качестве полимера для покрытия, который является катионным полимером на основе диметиламиноэтилметакрилата и нейтральных метакриловых эфиров, обладающих средней молекулярной массой, равной примерно 150000. Разные полимеры для покрытия в некоторых вариантах осуществления можно смешать друг с другом в любом необходимом соотношении и в конечном счете получить покрытие, обладающее желательным профилем растворения лекарственного средства. Методики нанесения покрытия могут состоять из опрыскивания таблеток раствором полимера в барабанном устройстве для нанесения покрытия или в аппарате с псевдооживленным слоем для нанесения покрытия. Растворитель может быть органическим или водным в зависимости от типа используемого полимера. В предпочтительном варианте осуществления растворителем является спирт. Методики нанесения покрытия хорошо известны в данной области техники.

Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно приготовить в виде пероральных дозированных форм с энтеросолюбильным покрытием задержанного высвобождения, т.е. в виде пероральной дозированной формы фармацевтической композиции, описанной в настоящем изобретении, в которой используется энтеросолюбильное покрытие для обеспечения высвобождения в нижних отделах желудочно-кишечного тракта. Дозированная форма с энтеросолюбильным покрытием обычно включает микрочастицы, микрогранулы, микропеллеты или микрошарики активного ингредиента и/или другие компоненты композиции, которые сами включают или не включают покрытие. Пероральная дозированная форма с энтеросолюбильным покрытием может также быть капсулой (с покрытием или без покрытия), содержащей пеллеты, шарики или гранулы твердого носителя или композиции, которые сами включают или не включают покрытие.

Носители, предназначенные для применения в настоящем изобретении, включают проницаемые и полупроницаемые матрицы или полимеры, которые регулируют характеристики высвобождения состава. Такие полимеры включают, например, акрилаты, ацетаты целлюлозы и другие полупроницаемые полимеры, такие как описанные в патенте U.S. № 4285987 (включен в настоящее изобретение в качестве ссылки), а также селективно проницаемые полимеры, образованные путем соосаждения поликатиона и полианиона, раскрытые в патентах U.S. № 3173876; 3276586; 3541005, 3541006 и 3546142 (соответствующие фрагменты включены в настоящее изобретение в качестве ссылки).

Другие носители, предназначенные для применения в настоящем изобретении, включают, например, крахмал, модифицированный крахмал и производные крахмала, камеди, включая, но не ограничиваясь только ими, ксантановую камедь, альгиновую кислоту, другие альгинаты, бентонит, вигум, агар-агар, гуаровую камедь, камедь плодов рожкового дерева, гуммиарабик, айву, подорожник, семена льна, камедь бамии, арабиногалактан, пектин, трагакантовую камедь, склероглюкан, декстран, амилозу, амилопектин, декстрин и т.п., сшитый поливинилпирролидон, ионообменные смолы, такие как полиметакрилат калия, каррагенан (и производные), камедь карайи, биосинтетическую камедь и т.п. Другие подходящие полимеры включают поликарбонаты (линейные сложные полиэфиры угольной кислоты); микропористые материалы (бисфенол, микропористый поли(винилхлорид), микропористые полиамиды, микропористые сополимеры на основе акрилонитрила, микропористые стиролакрилатные полимеры и их сополимеры); пористые полисульфоны, галогенированный поли(винилиден), простые полихлорированные полиэфиры, сополимеры ацеталей, сложные полиэфиры, полученные этерификацией дикарбоновой кислоты или ее ангидрида алкиленполиолом, поли(алкиленсульфиды), фенольные полимеры, сложные полиэфиры, асимметрические пористые сополимеры, сшитые сополимеры олефинов, гидрофильные микропористые гомополимеры, сополимеры или интерполимеры, обладающие уменьшенной объемной плотностью, и другие аналогичные материалы, поли(уретан), сшитый обладающий удлиненной цепью поли(уретан), поли(имиды), поли(бензимидазолы), коллоиды, регенерированные белки, полужидкий сшитый поли(винилпирролидон).

Другие добавки и содержание и выбор первичного материала или материалов для покрытия зависят от следующих характеристик: значений pH на участке воздействия, желательно изготавливать таблетки, зависящие от pH или независимые от pH, растворимость в спирте, стойкость к растворению и распаду в желудке; непроницаемость для жидкостей желудка и лекарственного средства/носителя/фермента в желудке; способность быстро растворяться или распадаться на участке воздействия в желудке; физическая и химическая стабильность при хранении; нетоксичность; легкость нанесения в виде покрытия (сочетаемость с подложкой) и экономичность.

Кроме того, различные составы, не ограничивающие объем настоящего изобретения, иллюстрирующие настоящее изобретение, описаны ниже. Таблетка или капсула с регулируемым высвобождением и т.п. включает колхицин в виде ядра, покрытого слоем с немедленным высвобождением. Двуслойная таблетка или капсула с регулируемым высвобождением и т.п. включает слой с замедленным высвобождением и слой с немедленным высвобождением. Таблетка с регулируемым высвобождением, включающая более двух слоев, включает (i) один или два и более слоя вещества, регулирующего замедленное высвобождение и (ii) один или два и более слоя с немедленным высвобождением.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения на композицию, включающую колхицин, дополнительно наносят по меньшей мере один замедляющий высвобождение промежуточный слой в виде слабо растворимого промежуточного слоя для регулирования высвобождения колхицина.

Традиционно дозированные формы колхицина с немедленным высвобождением (преимущественно таблетки, также растворы для инъекции или перорального введения) использовали для лечения подагры или FMF. Во всем мире все утвержденные к применению фармацевтические средства, содержащие колхицин, утверждены к применению только для подагры и/или FMF и представляют собой таблетки с немедленным высвобождением. Колхицин можно использовать для предупреждения некоторых других воспалительных заболеваний, таких как перикардит, PPS, и совсем недавно для пациентов со стабильными коронарными заболеваниями сердца. Различие между лечением и предупреждением в случае колхицина заключается в том, что при лечении необходимо лечить явное заболевание и/или продолжающееся воспаление. Для этого необходимы большие содержания колхицина, что обычно сопровождается нежелательными побочными эффектами, чаще всего поражениями желудочно-кишечного тракта. Для предупреждения следует подавлять не продолжающиеся воспаления, а подавлять внезапные воспаления. Таким образом, предположительно необходимы меньшие и постоянные содержания колхицина и они являются благоприятными. Как показано в настоящем изобретении, это обеспечивается путем введения колхицина, приготовленного в виде препарата с замедленным высвобождением, описанного выше.

При лечении острого воспалительного заболевания, такого как FMF или подагры, большие дозы и большие содержания в сыворотке необходимы и желательны для подавления воспаления. Поэтому являются подходящими стандартные таблетки с быстрым высвобождением и обладающие довольно небольшим временем полувыведения. Однако в случае предупреждения сердечно-сосудистого заболевания для подавления активности нейтрофилов могут быть достаточны меньшие содержания. Система с замедленным высвобождением содействует образованию более постоянных содержаний колхицина и снижает частоту побочных эффектов.

Преимуществом колхицина, вводимого в виде средства с замедленным высвобождением, является, например, уплощение зависимости для содержания в плазме (более низкие, но более широкие пики содержания), что приводит к снижению частоты тяжелых побочных эффектов, связанных с токсичностью колхицина, также в случае возможных лекарственных взаимодействий. Многие проявления связанной с колхицином токсичности обусловлены тем фактом, что активность одного или обоих путей выведения (печенью и почками) снижается вследствие влияния других лекарственных средств или заболевания (например, почечной недостаточности). В случае более медленного и усиленного всасывания лекарственного средства (пролонгированное высвобождение) у организма также имеется больше времени для выведения колхицина из системы. В этом случае менее вероятно, что содержание колхицина достигнет токсичных значений в случае дефектного выведения (вследствие лекарственных взаимодействий или заболевания). Кроме того, введение колхицина в виде средства с замедленным высвобождением устойчиво по отношению к выбросу дозы, поэтому алкоголь не оказывает значительного влияния на растворение композиции.

Кроме того, замедление высвобождения увеличивает время, в течение которого колхицин содержится в крови в терапевтических концентрациях. Это приводит к более эффективному подавлению прогрессирования заболевания и, таким образом, улучшает клинический результат.

Кроме того, при профилактических применениях, описанных в настоящем изобретении, колхицин не проникает глубоко в ткань (как для подагры), он может быть активен непосредственно в кровеносной системе (в сосудах), где он действует на бляшки и в особенности на воспалительные клетки крови (нейтрофилы). Это означает, что терапевтически эффективным может быть меньшее полное содержание колхицина и меньшие концентрации в сыворотке. Можно избежать быстрого образования больших концентраций колхицина, например, как для лечения острого приступа подагры. Таким образом, меньшие концентрации, например, равные от примерно 0,1 до примерно 0,75 мг при использовании составов с замедленным высвобождением, описанных выше (или даже менее частое введение), могут быть достаточными для обеспечения желательного клинического результата.

В обычной ситуации большая часть колхицина всасывается в тонком кишечнике и большая часть поступает в печень (часть также выводится с мочой через почки). В ней он подвергается метаболизму, но довольно большая часть колхицина проходит через печень, не подвергаясь метаболизму. Это означает, что он проходит через печень и поступает в желчь и из нее он выводится в толстый кишечник (толстую кишку). Там он может повторно всасываться в организм, что приводит к характеристическому второму пику (примерно 50% всего всосавшегося колхицина и приводит к желудочно-кишечным нарушениям, таким как диарея). Если колхицин приготовлен в виде препарата с замедленным высвобождением, описанного выше, более медленное высвобождение колхицина приводит к более медленному повторному всасыванию. Это приводит к более полному метаболизму колхицина в печени (поскольку в каждый момент времени в ней меньше колхицина) и, таким образом, к меньшей рециркуляции неметаболизированного колхицина. Вследствие этого уменьшается частота желудочно-кишечных нарушений. Колхицин, вводимый в виде средства с замедленным высвобождением в соответствии с настоящим изобретением, может также быть полезен для устранения других известных побочных/нежелательных эффектов, свя-

занных с лечением/введением колхицина (специалисту в данной области техники хорошо известны побочные эффекты, которые могут наблюдаться при введении колхицина или лечении колхицином). Таким образом, введение колхицина в виде средства с замедленным высвобождением, описанного выше, приводит к увеличению безопасности и обеспечению безопасности.

IV. Способы получения состава с замедленным высвобождением.

Настоящее изобретение также относится к способу получения составов колхицина, включающих компонент с замедленным высвобождением, и необязательного компонента с немедленным высвобождением, в котором колхицин высвобождается из состава с уменьшенной скоростью в соответствии с заранее заданным или желательным профилем высвобождения.

В одном варианте осуществления композиции колхицина, описанные в настоящем изобретении, находятся в форме таблетки. При использовании в настоящем изобретении термин "таблетка" означает прессованную фармацевтическую дозированную форму любой формы или размера. Таблетки, описанные в настоящем изобретении, можно получить из композиций, включающих колхицин и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель. Любые композиции колхицина могут находиться в виде любой другой дозированной формы, известной в данной области техники, предпочтительно любой пероральной дозированной формы, например капсулы.

Первым объектом настоящего изобретения является состав с регулируемым высвобождением, предназначенный для применения в пероральных дозированных формах. Состав включает смесь, содержащую гипромеллозу в качестве гидрофильной матрицы, которая эффективна для обеспечения регулируемого высвобождения фармацевтически активного ингредиента. Матричные системы хорошо известны в данной области техники. В типичной матричной системе лекарственное средство равномерно диспергировано в полимере вместе со стандартными инертными наполнителями. Эту смесь обычно прессуют под давлением и получают таблетки. API высвобождается из таблетки путем диффузии и эрозии. Матричные системы подробно описаны в публикациях (i) Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, Inc. New York, N.Y. (2000) и (ii) Treatise on Controlled Drug Delivery, Fundamentals, Optimization, Applications, Ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, Inc. New York, N.Y. (1992), содержание которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Когда на таблетку действуют водные среды, например в желудочно-кишечном тракте, поверхность таблетки увлажняется и полимер начинает частично образовывать гидрат в наружном слое геля. Этот наружный слой геля становится полностью гидратированным и начинает разрушаться с образованием водных жидкостей. Вода продолжает проникать по направлению к ядру таблетки, обеспечивая образование следующего слоя геля под растворяющимся наружным слоем геля. Эти последовательные концентрические слои геля замедляют равномерное высвобождение API путем диффузии через слой геля и экспозицию путем разложения таблетки. В случае смесей, предлагаемых в настоящем изобретении, включенных в матрицу прессованной таблетки, гипромеллоза образует гидрофильную набухающую структуру, способную выступать в качестве слоя геля. Таким путем регулируется высвобождение лекарственного средства.

В одном варианте осуществления состав колхицина, предлагаемый в настоящем изобретении, можно приготовить с помощью мокрого или сухого гранулирования композиции колхицина, смешивания полученного гранулята с инертными наполнителями и последующего прессования композиции в таблетки.

В одном варианте осуществления мокрое гранулирование используют для приготовления мокрых гранул, включающих колхицин. В методике мокрого гранулирования используют гранулирующую жидкость. В качестве гранулирующей жидкости можно использовать водные и неводные жидкости. В одном варианте осуществления гранулирующей жидкостью является водная жидкость или более предпочтительно очищенная или деионизованная вода. Количество используемой гранулирующей жидкости может зависеть от многих факторов, например типа гранулирующей жидкости, количества используемой гранулирующей жидкости, типа используемого инертного наполнителя, природы активного агента и содержания активного агента. В одном варианте осуществления частицы колхицина и подходящие инертные наполнители смешивают с гранулирующей жидкостью в течение достаточно длительного периода времени для облегчения хорошего распределения всех исходных материалов и хорошей равномерности содержимого. Мокрое гранулирование обычно проводят при температурах от примерно 20 до примерно 35°C или более предпочтительно при комнатной температуре (примерно 25°C). После мокрого гранулирования гранулят сушат при повышенных температурах и получают сухой гранулят. В одном варианте осуществления стадию сушки можно проводить в течение достаточно длительного периода времени, пока не будет обеспечена желательная остаточная влажность. В одном варианте осуществления она может проводиться при температуре около 45°C в течение примерно 12-48 ч. Следует понимать, что полная продолжительность проведения гранулирования может зависеть от многих факторов, включая, но не ограничиваясь только ими, используемый растворитель, размер партии, используемое оборудование и т.п.

Любое оборудование можно использовать для взаимодействия гранулирующей жидкости с колхицином и инертными наполнителями с целью обеспечения равномерного распределения гранулирующей

жидкости. Например, мелкомасштабное производство можно осуществлять путем смешивания и увлажнения колхицина и инертных наполнителей в ступках или чашках из нержавеющей стали, а для получения больших количеств можно использовать вибрационные смесители с ускоряющими лопастями, планетарные смесители, барабанные грануляторы, грануляторы с большим сдвиговым усилием и оборудование для гранулирования в псевдооживленном слое. В одном варианте осуществления гранулятором является гранулятор с большим сдвиговым усилием.

В одном варианте осуществления способ получения композиции колхицина включает мокрое гранулирование колхицина с фармацевтически приемлемыми инертными наполнителями и гранулирующей жидкостью с получением мокрых гранул, и на следующей стадии гранулы смешивают со вторым инертным наполнителем и получают композиции колхицина. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемый инертный наполнитель включает связующее и наполнитель. В одном варианте осуществления связующим может быть гипромеллоза. В одном варианте осуществления наполнителем может быть моногидрат лактозы и предварительно желатинизированный крахмал. В другом варианте осуществления в качестве гранулирующей жидкости используют очищенную воду. В одном варианте осуществления второй инертный наполнитель, который смешивают с гранулами, может быть наполнителем. В одном варианте осуществления наполнителем может быть моногидрат лактозы. Композиции колхицина могут содержать от примерно 0,1 до примерно 10 мас.% или более предпочтительно от примерно 0,25 до примерно 0,75 мас.% колхицина в пересчете на полную массу композиции колхицина.

В одном варианте осуществления способ получения композиции включает мокрое гранулирование колхицина с фармацевтически приемлемым инертным наполнителем с получением мокрых гранул, смешивание этих гранул с наполнителем и получение композиции колхицина. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает сушку смеси. В другом варианте осуществления мокрые гранулы сушат с получением высушенных гранул, а затем эти высушенные гранулы смешивают со связующим, наполнителем или с ними обоими и получают композицию. В другом варианте осуществления высушенные гранулы можно размолоть с получением размолотых гранул, а затем смешать размолотые высушенные гранулы со связующим, наполнителем или с ними обоими. Способ может дополнительно включать смешивание композиции колхицина с агентом, придающим скользкость, смазывающим веществом или с ними обоими с получением смеси или прессование смеси с получением таблетки. В одном варианте осуществления агентом, придающим скользкость, может быть тальк. В другом варианте осуществления смазывающим веществом может быть стеариновая кислота. Способ может дополнительно включать нанесение покрытия на таблетку.

В другом варианте осуществления способ получения таблетки колхицина включает мокрое гранулирование колхицина с фармацевтически приемлемым инертным наполнителем с получением мокрых гранул; сушку мокрых гранул с получением высушенных гранул; размол высушенных гранул с получением размолотых гранул; смешивание размолотых гранул с наполнителем с получением композиции; смешивание композиции с агентом, придающим скользкость, смазывающим веществом или с ними обоими с получением смеси и прессование смеси с получением таблетки колхицина, предлагаемой в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления мокрые гранулы сушат с получением высушенных гранул перед смешиванием со вторым инертным наполнителем, например наполнителем. Мокрые гранулы можно высушить с помощью любых подходящих средств для удаления гранулирующей жидкости с получением высушенных гранул, содержащих колхицин и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель. Условия и длительность сушки зависят от таких факторов, как используемая жидкость и масса гранулируемых частиц. Примеры подходящих методик сушки включают, но не ограничиваются только ими, лотковую сушку, сушку потоком воздуха, микроволновую сушку, вакуумную сушку и сушку в псевдооживленном слое.

После сушки высушенные гранулы можно смешать прямо с инертным наполнителем, например наполнителем, связующим или смазывающим веществом, для последующей обработки. Альтернативно, высушенные гранулы можно необязательно направить на дополнительные стадии обработки до смешивания с инертным наполнителем. Например, можно уменьшить размер частиц высушенных гранул до смешивания с инертным наполнителем. Типичные операции изменения размера включают размол или просеивание. В настоящем изобретении для уменьшения размера частиц можно использовать любое подходящее оборудование.

Подходящие инертные наполнители можно добавить экстрагранулярно и смешать с гранулами с получением композиции колхицина. При использовании в настоящем изобретении термин "экстрагранулярный" или "экстрагранулярно" означает, что указанный материал, например подходящий инертный наполнитель, добавляют или добавили в виде сухого компонента после мокрого гранулирования. В одном варианте осуществления наполнитель, связующее, агент, придающий скользкость, и смазывающее вещество добавляют экстрагранулярно к гранулам и смешивают с получением смеси. Смесь можно сразу капсулировать в оболочки капсул, например в оболочки из твердого желатина с получением капсул с составами. Альтернативно, смесь можно спрессовать в таблетки. В некоторых вариантах осуществления гранулами являются высушенные гранулы или размолотые высушенные гранулы.

Смешивание можно провести в течение времени, достаточного для получения однородных смесей. Смешивание можно провести путем перемешивания, разбивания, встряхивания, переворачивания, вальцевания или по любой другой методике, обеспечивающей получение однородной смеси. В некоторых вариантах осуществления смешиваемые компоненты объединяют при низком сдвиговом усилии в подходящем аппарате, таком как вибрационный смеситель, бункерный смеситель, барабанный смеситель двухконусной конфигурации или любой другой аппарат, который может работать при низком сдвиговом усилии.

Затем однородные смеси или составы прессуют по любой методике, подходящей для промышленности. От механического усилия зависят физические характеристики таблетки, в особенности прочность на сжатие полученной таблетки. Механическое усилие влияет на начальное набухание таблетки и скорость размывания ядра таблетки. Этот эффект хорошо известен в данной области техники и его можно регулировать во время срока годности продукта.

Для состава колхицина с замедленным высвобождением, предлагаемого в настоящем изобретении, прочность на сжатие может находиться в диапазоне от примерно 30 до примерно 130 Н. В одном варианте осуществления прочность на сжатие может равняться примерно 100 Н. В другом варианте осуществления прочность на сжатие может равняться примерно 100 ± 15 Н.

Таблетки колхицина, полученные описанным выше способом, обладают приемлемыми физическими характеристиками, включая приемлемую хрупкость и твердость. В соответствии с нормами ЕР (Европейская Фармакопея) и USP таблетки колхицина, раскрытые в настоящем изобретении, обладают хрупкостью, находящейся в диапазоне от примерно 0 до менее примерно 1%.

На таблетку колхицина можно нанести покрытие. Покрытие можно нанести на таблетку по любой известной методике. Покрытием, нанесенным на таблетку колхицина, раскрытую в настоящем изобретении, может быть любое подходящее покрытие, такое как, например, функциональное или нефункциональное покрытие или многофункциональное или нефункциональное. "Функциональное покрытие" включает покрытие, которое изменяет характеристики высвобождения всего состава, например покрытие для обеспечения замедленного высвобождения. "Нефункциональное покрытие" включает покрытие, которое не является функциональным покрытием, например косметическое покрытие. Нефункциональное покрытие может оказывать некоторое влияние на высвобождение активного агента вследствие начального растворения, гидратации, перфорации покрытия и т.п., но не должно приводить к существенным отклонениям от композиции без покрытия.

В одном варианте осуществления композиция колхицина включает колхицин, связующее, наполнитель, замедляющий агент, агент, придающий скользкость, и смазывающее вещество. В одном варианте осуществления композиция колхицина включает от примерно 0,25 до примерно 0,75 мг колхицина; от примерно 10 до примерно 80 мг моногидрата лактозы; от примерно 5 до примерно 50 мг предварительно желатинизированного крахмала; от примерно 1 до примерно 30 мг гипромеллозы 6 мПа·с; от примерно 5 до примерно 40 мг Реталака (смесь моногидрата лактозы и гипромеллозы 4000 мПа·с 50/50 мас./мас.%); от примерно 0,5 до примерно 5 мг талька и от примерно 0,5 до примерно 5 мг стеариновой кислоты 50. В одном варианте осуществления композиция колхицина включает примерно 0,5 мг колхицина, примерно 59 мг моногидрата лактозы; примерно 7,5 мг предварительно желатинизированного крахмала; примерно 1 мг гипромеллозы 6 мПа·с; примерно 30 мг Реталака (смесь моногидрата лактозы и гипромеллозы 4000 мПа·с 50/50 мас./мас.%); примерно 1 мг талька и примерно 1 мг стеариновой кислоты 50. Дозированная форма колхицина обладает полной массой, равной примерно 100 мг. Композиция колхицина может находиться в форме таблетки.

V. Способы лечения с использованием колхицина с замедленным высвобождением.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний и/или воспалительных нарушений у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества состава колхицина, предлагаемого в настоящем изобретении, где колхицин высвобождается из состава с уменьшенной скоростью в соответствии с заранее заданным или желательным профилем высвобождения. Способ, предлагаемый в настоящем изобретении, характеризуется возможностью эффективно регулировать фармакокинетику вводимых составов в зависимости от природы патологического состояния и потребности пациентов благодаря новому строению состава колхицина, который включает компонент с пролонгированным высвобождением и необязательный компонент с немедленным высвобождением, и профили высвобождения обоих компонентов можно селективно изменить во время приготовления, как это описано выше, чтобы соответствовать заранее заданному профилю высвобождения.

В одном варианте осуществления лечение включает нанесение или введение состава колхицина, описанного в настоящем изобретении пациенту, где у пациента имеется или существует опасность развития сердечно-сосудистого заболевания и/или воспалительного нарушения. В другом варианте осуществления лечение также подразумевает нанесение или введение фармацевтической композиции, включающей состав колхицина, пациенту, где у пациента имеется или существует опасность развития сердечно-сосудистого заболевания и/или воспалительного нарушения.

При использовании в настоящем изобретении термин "сердечно-сосудистое заболевание" означает любое заболевание с участием сердца и/или сосудистой системы (все кровеносные сосуды, включая артерии, капилляры и вены). Это включает все заболевания, перечисленные в публикации chapter IX "Diseases of the circulatory system (100-199)" of the International Statistical Classification Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010, by the World Health Organisation.

Точнее, все заболевания этого класса ICD-10 включают а) воспаление любой части сердца или кровеносного сосуда, а также б) ишемию/атеросклероз/утолщение любого кровеносного сосуда сердечно-сосудистой системы.

Колхицин, описанный в настоящем изобретении, предназначен для применения для лечения и/или предупреждения любого воспалительного нарушения, включающего ткани сердца, выбранного из числа ICD-10 разделов 100-199. Точнее, они включают острый и рецидивирующий перикардит, а также послеоперационные осложнения, включая воспаление перикарда (посткардиотомный синдром, постперикардиотомный синдром, экссудативный перикардит). Другими включенными воспалительными заболеваниями сердца являются любая форма миокардита, эндокардита и фибрилляция предсердий.

Предложенным механизмом действия при этом показании является подавление нестабильности бляшек путем подавления нейтрофилов. При стабильном коронарном заболевании жировые вещества накапливаются на кровеносных сосудах и образуют стойкие бляшки. На эти бляшки могут воздействовать нейтрофилы. Это может привести к нестабильности бляшки, а затем привести к разрыву бляшки и клиническим событиям. Поэтому колхицин, описанный в настоящем изобретении, предназначен для применения для лечения и/или предупреждения любого заболевания сердечно-сосудистой системы, которые включают ишемию, атеросклероз и/или утолщение кровеносных сосудов (артерии, капилляры, вены) вследствие образования бляшки с риском клинических событий вследствие нестабильности бляшки. Заявляются все заболевания, классифицированные в ICD-10 разделы 100-199, удовлетворяющие любому из этих требований. Примерами являются стабильное коронарное заболевание, сердечно-сосудистый атеросклероз и атеросклероз периферической сосудистой системы, аневризма брюшной аорты (AAA) и атеросклеротические бляшки сонной и подвздошно-бедренной/почечной артерии (например, I25, I70). В контексте настоящего изобретения острое сердечно-сосудистое событие у пациента со стабильным сердечно-сосудистым заболеванием предпочтительно является сердечно-сосудистое событие у пациента со стабильным коронарным заболеванием. В контексте настоящего изобретения термины "стабильное коронарное заболевание" и "стабильная ишемическая болезнь сердца" обладают одинаковыми значениями и используются взаимозаменяемым образом. Оба термина включают патологическое состояние - стабильное заболевание коронарной артерии (SCAD). "Стабильное" в контексте терминов "стабильное сердечно-сосудистое заболевание", "стабильное коронарное заболевание" или "стабильная ишемическая болезнь сердца" определяется, как любые состояния диагностированного сердечно-сосудистого заболевания с отсутствием острых сердечно-сосудистых событий. Следовательно, например, стабильное коронарное заболевание определяет разные изменяющиеся фазы коронарного заболевания, исключая ситуации, при которых преобладающей клинической картиной является тромбоз коронарной артерии (острый коронарный синдром).

Колхицин в контексте настоящего изобретения можно использовать для предупреждения и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечно-сосудистые заболевания включают, но не ограничиваются только ими, заболевания сердца, описанные, например, в публикации Robbins and Cotran, Pathologic Basis Diseases, Eighth Edition, Saunders Elsevier. Сердечно-сосудистое заболевание означает группу заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая сердце, кровь и лимфатические сосуды. В частности, сердечно-сосудистое заболевание может включать заболевания сосудов, включая атеросклероз, образование бляшек или предрасположенность к бляшкам. Наиболее частыми сердечно-сосудистыми заболеваниями являются ишемическая болезнь сердца и удар. Неограничивающие примеры сердечно-сосудистого заболевания, которое можно предупредить или лечить способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают ишемическую болезнь сердца (заболевание кровеносных сосудов, снабжающих сердечную мышцу), цереброваскулярное заболевание (заболевание кровеносных сосудов, снабжающих головной мозг), заболевание периферической артерии (заболевание кровеносных сосудов, снабжающих руки и ноги), ревматическую болезнь сердца (поражение сердечной мышцы и клапанов сердца, обусловленное ревматическим полиартритом, вызванным стрептококками), врожденное заболевание сердца (мальформация структуры сердца, существующая при рождении), тромбоз глубоких вен и легочную эмболию (сгустки крови в венах ног, которые могут отрываться и перемещаться в сердце и легкие), гиперлипидемию (избыточное содержание в крови жиров, таких как липопротеины низкой плотности), высокое артериальное давление, заболевание коронарной артерии, атеросклероз, ишемические заболевания, аневризму брюшной аорты, атеросклеротические бляшки сонной и подвздошно-бедренной/почечной артерии, сердечную недостаточность, нарушения частоты сердечных сокращений, артериосклероз, сердечный приступ и удар. Сердечные приступы и удары обычно являются острыми событиями и в основном обусловлены блокадой, которая препятствует кровотоку в сердце или головной мозг. Самой частой причиной этого является накопление жировых отложений на внутренних стенках кровеносных сосудов, которые снабжают сердце или головной мозг. Удары также могут быть вызваны

кровотечением из кровеносного сосуда в головном мозге или сгустками крови.

В частности, в контексте настоящего изобретения колхицин можно использовать для предупреждения острого перикардита, рецидивирующего перикардита, рецидивирующего перикардита у пациентов, у которых в анамнезе имеется перикардит, постперикардиотомный синдром (PPS), PPS у пациентов, которым выполняли операцию на сердце, и сердечно-сосудистые события у пациентов со стабильным коронарным (сердечным) заболеванием (сердечно-сосудистые события могут представлять собой острые сердечно-сосудистые события).

Перикардит представляет собой воспалительное заболевание, охватывающее перикард, тонкий двуслойный мешок, состоящий из фиброзной и эластической ткани, окружающий сердце. Вследствие воспаления происходит раздражение и отек перикарда. Вследствие этого мешок трется о сердце, что вызывает боль в груди, наиболее частый симптом перикардита. Перикардит является самой распространенной формой воспалительного нарушения сердца, хотя и очень редким в пересчете на все население. Перикардит является очень разнородным по происхождению, клиническим проявлениям и длительности симптомов. Он может наблюдаться в виде изолированного клинического явления или в виде проявления системного заболевания. В большинстве случаев (90%) перикардит обладает идиопатический (спонтанной, неизвестной) этиологией, но также может являться вторичным после системных инфекций, острого инфаркта миокарда или аутоиммунных заболеваний. Постперикардиотомный синдром (PPS) может являться опасным осложнением после операции на сердце, возникающим в течение от нескольких дней до нескольких недель после хирургического вмешательства. Оцененная частота этого синдрома характеризуется широким разбросом и поражает от 10 до 40% пациентов, которым проводили операцию на сердце (Prince and Cuneo, 1997, Heart Lung, 26:165).

Неограничивающими примерами (острых) сердечно-сосудистых событий являются повреждение атеросклеротической стенки, острый коронарный синдром, внебольничная остановка сердца или некардиоэмболический ишемический удар. Кроме того, такие события описаны, например, в публикации Robbins and Cotran., Pathologic Basis diseases, Eighth Edition, Saunders Elsevier.

В одном варианте осуществления состав колхицина, предлагаемый в настоящем изобретении, можно использовать для лечения воспалительного заболевания, отличающегося от указанных выше. В одном варианте осуществления воспалительное заболевание включает, но не ограничивается только ими, подагру, семейную средиземноморскую лихорадку, болезнь Бехчета, возрастную дегенерацию желтого пятна и болезнь Альцгеймера.

Пациентов/субъектов, которые страдают от описанного выше заболевания и/или которые являются подходящими для лечения колхицином в соответствии с настоящим изобретением, можно диагностировать с помощью стандартных и/или обычных процедур. Они хорошо известны специалисту в данной области техники. Диагностика также описана, например, в публикации Robbins and Cotran, Pathologic Basis Diseases, Eighth Edition, Saunders Elsevier.

В одном варианте осуществления состав колхицина, описанный в настоящем изобретении, применим для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний и/или воспалительных нарушений. В некоторых вариантах осуществления лечение сердечно-сосудистого заболевания и/или воспалительного нарушения включает ослабление, облегчение, улучшение протекания, уменьшение тяжести или сокращение времени протекания заболевания, нарушения или патологического состояния или любого его параметра или симптома. В одном варианте осуществления настоящего изобретения термин "нарушение", "заболевание" или "патологическое состояние" следует понимать как сердечно-сосудистое заболевание и/или воспалительное нарушение, описанное выше. В контексте настоящего изобретения "улучшение протекания" означает, без наложения ограничений, любой наблюдающийся благоприятный эффект.

В соответствии с настоящим изобретением состав колхицина в настоящем изобретении можно использовать для стимулирования положительного терапевтического ответа в случае сердечно-сосудистого заболевания и/или воспалительного нарушения. "Положительный терапевтический ответ" в случае сердечно-сосудистого заболевания и/или воспалительного нарушения включает все улучшения заболевания, о которых может свидетельствовать, например, задержанное начало проявления клинических симптомов заболевания или патологического состояния, уменьшение тяжести некоторых или всех клинических симптомов заболевания или патологического состояния, более медленное прогрессирование заболевания или патологического состояния, улучшения общего состояния здоровья или жизни субъекта или других параметров, хорошо известных в данной области техники, которые специфичны для конкретного заболевания.

В другом варианте осуществления состав колхицина, описанный в настоящем изобретении, применим для предупреждения различных сердечно-сосудистых заболеваний и/или воспалительных нарушений. В контексте настоящего изобретения термин "предупреждение" хорошо известен в данной области техники. Например, пациент/субъект, предположительно подверженный нарушению или заболеванию, определенному в настоящем изобретении, может, в частности, испытать благоприятное воздействие от предупреждения нарушения или заболевания. Субъект/пациент может обладать восприимчивостью или предрасположенностью к нарушению или заболеванию, включая, но не ограничиваясь только ими, наследственную предрасположенность. Такую предрасположенность можно выявить с помощью стандарт-

ных анализов с использованием, например, генетических маркеров или фенотипических индикаторов. Следует понимать, что нарушение или заболевание, которое необходимо предупредить в соответствии с настоящим изобретением, не диагностировано или не может быть диагностировано у пациента/субъекта (например, у пациента/субъекта не проявляются какие-либо клинические или патологические симптомы). Таким образом, термин "предупреждение" включает применение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, до того, когда какие-либо клинические и/или патологические симптомы диагностированы или определены или могут быть диагностированы или определены лечащим врачом. Предупреждение включает, без наложения ограничений, исключение возникновения заболевания или патологического состояния у пациента и/или субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но у которого пока не обнаруживаются или не проявляются симптомы заболевания (профилактическое лечение).

Колхицин в соответствии с настоящим изобретением также можно использовать в комбинации со стандартной терапией для любых заболеваний, раскрытых в настоящем изобретении. Такие стандартные терапии хорошо известны в данной области техники, и специалисту известны любые такие терапии. Колхицин, описанный в настоящем изобретении, также можно использовать в комбинации с совместимыми с колхицином статинами. В целом неограничивающими примерами статинов являются аторвастатин (Липитор®, Торваст®), флувастатин (Лескол®), ловастатин (Мевакор®, Альтокор®, Альтопрев®), питавастатин (Ливало®, Питава®), правастатин (Правахол®, Селектине®, Липостат®), розувастатин (Крестор®) и симвастатин (Зокор®, Липекс®). В соответствии с настоящим изобретением используются совместимые с колхицином статины. В контексте настоящего изобретения предпочтительно, если комбинацию композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, с совместимыми с колхицином статинами используют при стабильной ишемической болезни сердца. Такими статинами предпочтительно являются статины, которые вследствие механизма их действия, метаболизма и/или клиренса не мешают или только в небольшой степени мешают механизму действия, метаболизму и/или клиренсу колхицина и поэтому характеризуются уменьшенным риском, тяжестью и/или частотой связанных с лекарственным средством побочных эффектов при использовании лекарственного средства в комбинации с колхицином.

В одном варианте осуществления применение колхицина проводят в фиксированной (в одном и том же фармацевтическом препарате) или нефиксированной (в разных фармацевтических препаратах) комбинации. "Фиксированная комбинация" означает комбинацию, активные ингредиенты которой объединяют в фиксированных дозах в одном разбавителе (один состав), из которой они вместе высвобождаются в месте приложения. Фиксированная комбинация может означать, например, одну таблетку, раствор, крем, капсулу, гель, мазь, смазку, пластырь, суппозиторий или систему чрескожной доставки. "Нефиксированная комбинация" при использовании в настоящем изобретении означает, что активные ингредиенты/компоненты находятся более чем в одном разбавителе (например, таблетки, растворы, кремы, капсулы, гели, мази, смазки, пластыри, суппозитории или системы чрескожной доставки). Каждый из разбавителей может содержать желательную фармацевтическую композицию или активный компонент. Например, предпочтительная нефиксированная комбинация, описанная в настоящем изобретении, означает, что один разбавитель содержит колхицин, описанный в настоящем изобретении, а другой разбавитель содержит совместимый с колхицином статин, описанный в настоящем изобретении. Примеры колхицина, описанного в настоящем изобретении, в фиксированной или нефиксированной комбинации (комбинациях) включают колхицин в комбинации с одним или большим количеством совместимых с колхицином статинов, выбранных из группы, включающей аторвастатин, розувастатин, симвастатин и правастатин. В частности, колхицин, описанный в настоящем изобретении, в фиксированной или нефиксированной комбинации означает колхицин в комбинации с аторвастатином. В частности, колхицин, описанный в настоящем изобретении, в фиксированной или нефиксированной комбинации означает колхицин в комбинации с розувастатином. В частности, колхицин, описанный в настоящем изобретении, в фиксированной или нефиксированной комбинации означает колхицин в комбинации с симвастатином. В частности, колхицин, описанный в настоящем изобретении, в фиксированной или нефиксированной комбинации означает колхицин в комбинации с правастатином.

В некоторых вариантах осуществления колхицин, описанный в настоящем изобретении, можно использовать в комбинации со статином и другим средством, таким как эзетимиб/симвастатин. Колхицин, описанный в настоящем изобретении, можно использовать в комбинации с другими лекарственными средствами, например, которые используют в медицине и известны специалисту в данной области техники (например, антибиотики, NSAID (нестероидные противовоспалительные лекарственные средства), кортикостероиды).

VI. Методики введения.

Способы получения и введения состава колхицина, предлагаемого в настоящем изобретении, нуждающемуся в этом субъекту, хорошо известны или легко могут быть определены специалистом в данной области техники. Путь введения состава колхицина может быть, например, пероральным, парентеральным, ингаляционным или местным. Термин "парентеральный" при использовании в настоящем изобретении включает, например, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, внутримышечное, подкож-

ное, ректальное или вагинальное введение.

Колхицин при использовании в виде композиции в контексте настоящего изобретения может включать один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей, которую можно приготовить в виде состава для местного применения, чтобы его можно было вводить. Фармацевтически приемлемый носитель может включать физиологический раствор, стерильную воду, раствор Рингера, забуференный физиологический раствор, раствор декстрозы, раствор мальтодекстрина, глицерин, этанол и смеси одного или большего количества из них и также при необходимости может включать добавку, такую как антиоксидант, буферный реагент, бактериостатический агент и т.п. Кроме того, если композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, готовят, например, в форме состава для местного применения, такого как мазь, лосьон, крем, гель, эмульсия для кожи, суспензия для кожи, пластырь или спрей, можно добавить разбавитель, диспергирующее средство, поверхностно-активное вещество, связующее и смазывающее вещество.

Неограничивающие примеры средств введения соединения и/или композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, включают таблетки с покрытием или без покрытия, капсулы из мягкого желатина, капсулы из твердого желатина, лепешки, пастилки, растворы, эмульсии, суспензии, сиропы, эликсиры, порошки и гранулы для восстановления, диспергирующиеся порошки и гранулы, содержащие лекарственное средство камеди, жевательные таблетки и шипучие таблетки. Композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить в любой фармацевтической форме для перорального (например, твердые, полужидкие, жидкие), кожного (например, кожный пластырь), сублингвального, парентерального (например, препараты для инъекций), глазного (например, глазные капли, гель или мазь) или ректального (например, суппозиторий) введения. В одном варианте осуществления композицию готовят в виде таблетки, капсулы, суппозитория, кожного пластыря или сублингвального состава.

Фармацевтические композиции, применяющиеся в настоящем изобретении, включают фармацевтически приемлемые носители, включая, например, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воска, блок-сополимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин.

Некоторые фармацевтические композиции, применяющиеся в настоящем изобретении, можно перорально вводить в виде приемлемой дозированной формы, включая, например, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. Некоторые фармацевтические композиции также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции можно приготовить в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов всасывания для усиления биологической доступности и/или других стандартных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

Количество состава колхицина, которое объединяют с материалами носителей для получения разовой дозированной формы, меняется в зависимости от реципиента, подвергающегося лечению, и конкретного пути введения. Композицию можно вводить в виде разовой дозы, нескольких доз или в течение заданного периода времени путем вливания. Режимы введения также можно регулировать для обеспечения оптимального желательного ответа (например, терапевтического или профилактического ответа).

В некоторых случаях композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить парентерально. Препараты для парентерального введения включают стерильные водные или неводные растворы, суспензии и эмульсии. Примерами неводных растворителей являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Водные носители включают, например, воду, спиртовые/водные растворы, эмульсии или суспензии, включая физиологический раствор и забуференные среды. В настоящем изобретении фармацевтически приемлемые носители включают, но не ограничиваются только ими, 0,01-0,1 М и предпочтительно 0,05 М фосфатный буфер или 0,8% физиологический раствор. Другие обычные парентеральные разбавители включают растворы фосфата натрия, раствор Рингера с декстрозой, декстрозу и хлорид натрия, лактат Рингера или нелетучие масла. Разбавители для внутривенного введения включают жидкости и питательные добавки, добавки электролита, такие как основанные на растворе Рингера с декстрозой и т.п. Также могут содержаться консерванты и другие добавки, такие как, например, противомикробные средства, антиоксиданты, хелатные агенты и инертные газы и т.п.

Составы для парентерального введения могут представлять собой разовую болюсную дозу, болюсную дозу для вливания или ударную болюсную дозу с последующим введением поддерживающей дозы. Эти композиции можно вводить через заданные фиксированные или переменные промежутки времени, например, один раз в сутки или по необходимости.

Композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить в диапазоне доз, которые меняются в зависимости от массы тела пациента, возраста, пола, состояния здоровья, диеты, времени

введения, пути введения, скорости выведения и тяжести заболевания. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, как сами соединения при их применении в качестве фармакофоров или в качестве фармацевтических композиций можно вводить пациенту и/или субъекту в подходящей дозе. Режим введения определяется лечащим врачом и клиническими факторами. Как хорошо известно в медицине, дозы для любого пациента зависят от множества факторов, включая массу пациента, площадь поверхности тела, возраст, конкретное вводимое соединение, пол, время и путь введения, общее состояние здоровья и другие лекарственные средства, вводимые одновременно. Обычно режим регулярного введения фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, может находиться, например, в диапазоне, описанном ниже. За эффектом можно следить путем периодического обследования.

Композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить в виде разовой дозы или, при желании, в виде 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 доз. Композицию можно вводить 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз в сутки. Предпочтительно, если в настоящем изобретении колхицин вводят один раз в сутки. Более предпочтительно, если в настоящем изобретении вводят колхицин один раз в сутки в виде разовой дозы.

Композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить регулярно в течение длительных периодов времени. В одном варианте осуществления композицию можно вводить регулярно в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более лет. В другом варианте осуществления композицию можно вводить регулярно в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более месяцев. В других вариантах осуществления композицию можно вводить регулярно в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более недель. При использовании в настоящем изобретении термин "регулярно" означает введение композиции через регулярные промежутки времени или интервалы в течение некоторого времени. Например, композицию можно вводить пациенту один раз в сутки в течение 3 лет. В других вариантах осуществления композицию можно вводить пациенту один раз в сутки в течение 5 лет. Следует понимать, что частота введения может меняться в зависимости от множества факторов, включая, но не ограничиваясь только ими, тяжесть заболевания, общее состояние здоровья пациента, любые дополнительные лекарственные средства, принимаемые пациентом, и является ли лечение профилактическим или нет. Также следует понимать, что частоту введения можно изменять в любой момент.

Количество/концентрация/доза композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, может составлять от 0,1 до 5,0 мг, от 0,1 до 2,0 мг, от 0,1 до 1,5 мг, от 0,1 до 1,0 мг, от 0,1 до 0,75 мг, от 0,1 до 0,5 мг, от 0,25 до 5,0 мг, от 0,25 до 2,0 мг, от 0,25 до 1,5 мг, от 0,25 до 1,0 мг, от 0,25 до 0,75 мг или от 0,25 до 0,5 мг. В одном варианте осуществления композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят при суточной дозе колхицина, равной от примерно 0,1 до примерно 0,75 мг или от примерно 0,1 до примерно 0,5 мг. В другом варианте осуществления композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят при суточной дозе колхицина, равной от примерно 0,25 до примерно 0,75 мг или от примерно 0,25 до примерно 0,5 мг. В одном варианте осуществления композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят при суточной дозе, равной примерно 0,5 мг колхицина.

В предпочтительном варианте осуществления количество/концентрацию колхицина при использовании в настоящем изобретении можно вводить в первый день введения в наибольшей дозе (концентрация/количество) по сравнению с введением колхицина в последующий день (дни) введения (поддерживающее введение/поддерживающая вводимая доза). Альтернативно, такую сниженную дозу (поддерживающую дозу) можно начать вводить через 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней после начального введения наибольшей дозы. В случае, если курс лечения является любым таким, как описано выше, наибольшей дозой/количеством/концентрацией колхицина (например, в первый день введения) может быть любая, описанная выше, при условии, что поддерживающая доза (доза/количество/концентрация колхицина в дни после наибольшей дозы/количества/концентрации) меньше, чем начальная доза/количество/концентрация колхицина (например, в первый день введения). Предпочтительно, если композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят при дозе колхицина, равной от примерно 1,0 до примерно 2,0 мг в первый день (предпочтительно в виде разовой дозы) введения и поддерживающая доза колхицина в следующий день (дни) введения равна от примерно 0,5 до примерно 1,0 мг.

В соответствии с объемом настоящего изобретения состав колхицина, предлагаемый в настоящем изобретении, можно вводить человеку или другому животному в соответствии с указанными выше способами лечения в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического эффекта. Состав, содержащий колхицин, можно вводить такому человеку или другому животному в стандартной дозированной форме, приготовленной путем объединения состава колхицина, предлагаемого в настоящем изобретении, со стандартным фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, проводимого по известным методикам. Специалист в данной области техники должен понимать, что форма и характеристики фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя определяются количеством активного ингредиента, с которым проводят объединение, путем введения и другими хорошо известными факторами.

"Терапевтически эффективная доза или количество" или "эффективное количество" означает количество состава, содержащего колхицин, которое при введении приводит к положительному терапевтическому ответу на лечение пациента, страдающего от заболевания, подвергающегося лечению, например, об улучшении протекания заболевания может свидетельствовать, например, задержка начала клиниче-

ских симптомов заболевания или патологического состояния, уменьшение тяжести некоторых или всех клинических симптомов заболевания или патологического состояния, более медленное прогрессирование заболевания или патологического состояния, улучшение общего состояния здоровья или жизни субъекта или других параметров, хорошо известных в данной области техники, которые специфичны для конкретного заболевания.

Настоящее изобретение также относится к применению состава, содержащего колхицин, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения у субъекта сердечно-сосудистого заболевания и/или воспалительного нарушения, в котором лекарственное средство используют для субъекта, которого предварительно лечили или одновременно лечат по меньшей мере одним другим средством. "Предварительно лечили" или "предварительное лечение" относится к субъекту, который принимал одно или большее количество других средств до приема лекарственного средства, включающего состав колхицина. "Предварительно лечили" или "предварительное лечение" включает субъектов, которых лечили по меньшей мере одним другим средством в течение не более 2 лет, в течение не более 18 месяцев, в течение не более 1 года, в течение не более 6 месяцев, в течение не более 2 месяцев, в течение не более 6 недель, в течение не более 1 месяца, в течение не более 4 недель, в течение не более 3 недель, в течение не более 2 недель, в течение не более 1 недели, в течение не более 6 дней, в течение не более 5 дней, в течение не более 4 дней, в течение не более 3 дней, в течение не более 2 дней или даже в течение не более 1 дня до начала лечения лекарственным средством, включающим состав колхицина.

"Одновременно" относится к субъекту, который принимает одно или большее количество других средств и в то же время принимает лекарственное средство, включающее состав колхицина. Необязательно, чтобы субъект реагировал на предварительное лечение предыдущим средством или средствами или реагировал на одновременно принимаемое средство или средства. Таким образом, субъект, который принимает лекарственное средство, включающее состав колхицина, мог реагировать или мог не реагировать на предварительное лечение предыдущим средством или на одно или большее количество предыдущих средств, когда предварительное лечение включало множество средств.

Вся литература, цитированная выше, а также вся литература, цитированная в настоящем изобретении, во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Хотя настоящее изобретение подробно проиллюстрировано и описано выше, такая иллюстрация и описание должны рассматриваться как иллюстративные или типичные и не ограничивающие. Следует понимать, что в объеме и сущности прилагаемой формулы изобретения специалисты с общей подготовкой в данной области техники могут внести изменения и модификации. В частности, в объем настоящего изобретения входят другие варианты осуществления, включающие любую комбинацию признаков разных вариантов осуществления, описанных выше и ниже.

Настоящее изобретение дополнительно описано с помощью приведенных ниже иллюстративных неограничивающих примеров, которые обеспечивают лучшее понимание настоящего изобретения и многих его преимуществ. Приведенные ниже примеры приведены для того, чтобы продемонстрировать предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалисты в данной области техники должны понимать, что методики, раскрытые в приведенных ниже примерах, представляют собой методики, использующиеся в настоящем изобретении для практического осуществления настоящего изобретения, и их следует считать образующими предпочтительные режимы его осуществления. Однако специалисты в данной области техники с учетом приведенного раскрытия понимают, что без отклонения от объема и сущности настоящего изобретения в конкретные варианты осуществления, которые раскрыты, можно внести многочисленные изменения и все же получить аналогичные или сходные результаты.

Примеры

Пример 1. Таблетка колхицина с замедленным высвобождением.

Этот пример иллюстрирует таблетку колхицина с замедленным высвобождением. В таблетке используются ингредиенты и концентрации, указанные в табл. 1.

Таблица 1

Ингредиент	Мг/таблетка	Таблетка %	Назначение
Колхицин	0,500	0,5	Активный фармацевтический ингредиент (API)
Моногидрат лактозы	59,00	59,0	Наполняющий агент
Предварительно желатинизированный крахмал	7,50	7,5	Наполняющий агент
Гипромеллоза 6 мПа*с	1,000	1,0	Связующее
Очищенная вода ¹	достаточное количество	достаточно количество	Разбавитель для API и связующего
Моногидрат лактозы	10,00	10,00	Наполняющий агент
Реталак (смесь моногидрата лактозы и гипромеллозы 4000 мПа*с 50/50 мас./мас.%)	20,00	20,00	Замедляющий агент
Тальк	1,00	1,0	Агент, придающий скользкость
Стеариновая кислота 50	1,00	1,0	Смазывающее вещество
Полная масса	100,00		¹ удаляется в методике
таблетки [мг]:			изготовления

Концентрации можно изменить для изменения некоторых характеристик составов, например профиля растворения. В табл. 2 приведены диапазоны для каждого ингредиента.

Таблица 2

Ингредиент	Диапазон	Назначение
Колхицин	0,5-0,75	Активный фармацевтический ингредиент (API)
Моногидрат лактозы	10-80	Наполняющий агент
Предварительно желатинизированный крахмал	5-50	Наполняющий агент
Гипромеллоза 6 мПа*с	1-30	Связующее
Очищенная вода ¹	достаточное количество	Разбавитель для API и связующего
Моногидрат лактозы	10-30	Наполняющий агент
Реталак (смесь моногидрата лактозы и гипромеллозы 4000 мПа*с 50/50 мас./мас.%)	5-40	Замедляющий агент
Тальк	0,5-5	Агент, придающий скользкость
Стеариновая кислота 50	0,5-5	Смазывающее вещество
Полная масса таблетки [мг]:		¹ удаляется в методике изготовления

Пример 2. Способ приготовления таблетки колхицина с замедленным высвобождением.

Указанные выше ингредиенты используют для приготовления таблетки по следующей рабочей методике.

Гранулирование: Гранулирование проводили в смесителе Kenwood. Колхицин и гипромеллозу 6 мПа*с сначала отвешивали и по отдельности растворяли в очищенной воде. Этот раствор гипромеллозы 6 мПа*с помещали в смеситель, содержащий лактозу, не позже чем через 1,5 мин и затем перемешивали в течение 3 мин. Затем растворенный колхицин при непрерывном перемешивании в течение 15 мин опрыскивали наполняющим агентом (например, моногидратом лактозы). Эти стадии выполняли при комнатной температуре. Затем мокрый гранулят пропускали через ручное сито с отверстиями размером 1,0 мм.

Затем его сушили в сушильном шкафу (Haeraeus) при 45°C в течение 26 ч до остаточной влажности, равной 0,53%, и пропускали через встряхиватель сита с отверстиями размером 0,8 мм (Erweka AR 400). Определяли параметры плотности (Engelmann). Объемная плотность 0,53 г/мл, объемная плотность уплотненного материала 0,67 г/мл, отношение Хауснера 1,26.

Реологические характеристики: время высыпания 4 с; угол наклона 23,8°.

Смешивание: После гранулирования гранулят компаундируют с наполняющим агентом (например, моногидратом лактозы), замедляющим агентом (например, Реталаком) и другими инертными наполнителями (например, средством, улучшающим сыпучесть, агентами, придающими скользкость и/или смазывающими веществами) для содействия прессованию таблетки. Для этого эти ингредиенты пропускают через ручное сито с отверстиями размером 0,8 мм и в течение 10 мин перемешивают с гранулятом в смесителе с кубическим барабаном (Erweka). В одном варианте осуществления используемым агентом, придающим скользкость, может быть тальк. В другом варианте осуществления используемым смазывающим веществом может быть стеариновая кислота. Затем гранулят перемешивают с помощью подходящего смесителя.

Прессование таблетки: Для формования таблетки нужна сжимающая сила. Механическое усилие влияет на начальное набухание таблетки и скорость разбавления ядра таблетки. Этот эффект хорошо известен в данной области техники, и его можно регулировать во время срока годности продукта. Таблетирование проводили с помощью пресса Korsch (ЕК 0) для таблетирования с круглой двояковыпуклой таблетировающей насадкой диаметром 6 мм. Средняя твердость таблетки равнялась примерно 100±15 Н.

Измеренная масса таблетки равнялась примерно 100 мг, хрупкость не измеряли.

Прочность на разрыв и твердость измеряли с помощью Erweka Multicheck.

Хрупкость измеряли с помощью Erweka Friabilator и аналитических весов Mettler. Размеры измеряли штангенциркулем Mitutoyo.

Пример 3. Исследование профилей растворения составов колхицина с замедленным высвобождением.

Растворение состава с замедленным высвобождением, содержащим колхицин, исследовали в разные моменты времени. Композиции растворяли в 500 мл воды при 37°C и непрерывно перемешивали в течение 6 ч. В разные моменты времени отбирали образцы для исследования кинетики растворения лекарственного вещества, находящегося в гидрофильной матричной системе. Содержание колхицина в образцах определяли путем анализа с помощью ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография).

Для определения оптимального профиля растворения состава с замедленным высвобождением исследовали несколько партий. Высвобождение можно менять путем изменения концентрации гипромеллозы или путем использования гипромеллозы разных марок вязкости (например, 1000 или 10000 мПа). В исследованных партиях, указанных ниже, марка вязкости была одинаковой, однако меняли концентрацию гипромеллозы 4000 мПа в таблетке.

В табл. 3 представлены разные исследованные композиции.

Таблица 3

Название вещества	Масса [%]	Масса в 1 таблетке [мг]	Количество в партии [г]	-0,5%	+0,5%
Сложный гранулят: (одинаковый для смесей всех 3 таблеток)					
РЕ Колхицин	0,500	0,500	7,50	7,46	7,54
Моногидрат лактозы EP	59,000	59,000	885,00	880,6	889,4
Предварительно желатинизированный крахмал USP	7,500	7,500	112,50	111,94	113,06
FB гипромеллоза 6 мПа*с EP/JP/USP	1,000	1,000	15,00	14,93	15,08
Очищенная вода* для колхицина	0,000	4,000	60,00	59,70	60,30
Очищенная вода* для гипромеллозы	0,000	8,300	124,50	123,88	125,1
Партия 1: Смесь для таблетирования, содержащая 10% Реталака (прочность на сжатие = 100 Н):					
Моногидрат лактозы EP (наполняющий агент по 100 мг на таблетку)	20,000	20,000	80,0	79,6	80,4
РЕ Реталак (50% лактоза/50% гипромеллоза 4000 мПа*с)	10,000	10,000	40,00	39,8	40,2
Тальк EP/JP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Стеариновая кислота 50 EP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Общая масса таблетки:	100,000	100,000			
Партия 2: Смесь для таблетирования, содержащая 15% Реталака (прочность на сжатие = 100 Н):					
Моногидрат лактозы EP (наполняющий агент по 100 мг на таблетку)	15,000	15,000	60,00	59,7	60,3
РЕ Реталак (50% лактоза/50% гипромеллоза 4000 мПа*с)	15,000	15,000	60,00	59,7	60,3
Тальк EP/JP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Стеариновая кислота 50 EP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Общая масса таблетки:	100,000	100,000			
Партия 3: Смесь для таблетирования, содержащая 20% Реталака (прочность на сжатие = 100 Н):					
Моногидрат лактозы EP (наполняющий агент по 100 мг на таблетку)	10,000	10,000	40,00	79,6	80,4
РЕ Реталак (50% лактоза/50% гипромеллоза 4000 мПа*с)	20,000	20,000	80,00	79,6	80,4
Тальк EP/JP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Стеариновая кислота 50 EP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Общая масса таблетки:	100,000	100,000			
Партия 4: Смесь для таблетирования, содержащая 30% Реталака (прочность на сжатие = 50 Н и 130 Н):					
Моногидрат лактозы EP (наполняющий агент по 100 мг на таблетку)	0,000	0,000	00,00	0,0	0,0
РЕ Реталак (50% лактоза/50% гипромеллоза 4000 мПа*с)	30,000	30,000	120,00	119,40	120,60
Тальк EP/JP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Стеариновая кислота 50 EP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Общая масса таблетки:	100,000	100,000			
Партия 5: Смесь для таблетирования, содержащая 0% Реталака (прочность на сжатие = 100 Н):					
Моногидрат лактозы EP (наполняющий агент по 100 мг на таблетку)	30,000	30,000	120,00	119,40	120,60
РЕ Реталак (50% лактоза/50% гипромеллоза 4000 мПа*с)	0,000	00,000	00,00	0,0	0,0
Тальк EP/JP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Стеариновая кислота 50 EP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Общая масса таблетки:	100,000	100,000			

Профили растворения для разных партий приведены в табл. 4-6 и на фиг. 1-4. В частности, профили растворения для партий 1-3 приведены в табл. 4 и на фиг. 1. Профиль для партии 1 заказывает на примерно 92% высвобождение в течение примерно 30 мин, затем постоянное высвобождение. Полное рас-

творение происходило через 2 ч. Партия 2 характеризуется примерно 83% высвобождением в течение примерно 30 мин, затем постоянным высвобождением. Полное растворение происходило через 2 ч. Партия 3 характеризуется примерно 74% высвобождением в течение примерно 30 мин, затем постоянным высвобождением. Полное растворение происходило через 2 ч.

Таблица 4

Концентрация замедляющего агента		часы	часы	часы	часы	часы
	Образец	0	0,5	1	2	4
10% Реталака	1.		90,6	98,1	99,1	98,9
	2.		93,7	97,6	97,5	97,6
	3.		98,6	99,3	99,5	99,8
	4.		93,7	97,5	98,1	98,2
	5.		89,9	93,7	93,7	93,8
	6.		89,6	97,2	97,5	97,6
	Среднее значение	0	92,7	97,2	97,6	97,7
15% Реталака	1.		75,1	89,2	95,9	96,0
	2.		74,5	91,3	95,0	94,9
	3.		85,7	99,1	100,3	100,2
	4.		86,9	98,2	100,1	99,3
	5.		84,7	93,9	94,6	94,3
	6.		90,7	96,0	95,7	96,1
	Среднее значение	0	82,9	94,6	96,9	96,8
20% Реталака	1.		68,1	87,7	97,8	97,8
	2.		62,0	83,2	95,2	96,3
	3.		85,4	95,2	98,2	98,3
	4.		76,6	94,7	97,2	96,9
	5.		71,8	94,5	103,5	103,1
	6.		80,6	95,4	99,0	98,9
	Среднее значение	0	74,1	91,8	98,5	98,6

Профиль растворения для партии 4 приведен в табл. 5 и на фиг. 2. Партия 4А характеризуется примерно 30% высвобождением в течение примерно 30 мин, затем постоянным высвобождением. Полное растворение происходило через 6 ч. Партия 4В характеризуется примерно 23% высвобождением в течение примерно 30 мин, затем постоянным высвобождением. Полное растворение происходило в течение 6 ч. В этом примере различие твердости таблеток приводит к различию в скоростях высвобождения. На фиг. 3 приведены профили растворения для партий 1-4.

Таблица 5

Концентрация замедляющего агента		часы	часы	часы	часы	часы
	Образец	0,5	1	2	4	6
(А) 30% Реталака твердость 50 Н	№ 1	30,5	47,1	70,7	96,5	96,9
	№ 2	34,5	49,3	70,6	95	98
	№ 3	27,8	42,6	64,6	90,9	95,8
(В) 30% Реталака твердость 130 Н		30,9	46,3	68,6	94,1	96,9
	№ 4	22,5	37,1	54,9	81,2	92,5
	№ 5	25,9	42	67,1	94,5	108,7
	№ 6	23,3	36,5	57,8	87,9	101,8
		23,9	38,5	59,9	87,9	101,0

Профиль растворения для партии 5 приведен в табл. 6 и на фиг. 4. Партия 6 представляет собой вариант композиции с немедленным высвобождением. Профиль для партии 5 характеризуется 90% высвобождением в течение 5 мин. Полное растворение происходило в течение 2 ч.

Таблица 6

		мин.	мин.	мин.	мин.	мин.	мин.	мин.
Концентрация замедляющего агента	Образец	0	5	15	30	45	60	120
0% Реталака	1.		92,2	96,8	96,8	96,9	97,2	
	2.		96,7	100,6	99,9	100,3	100,7	
	3.		94,7	100,8	100,5	100,9	101,1	
	4.		86,5	92,7	92,9	93,1	93,3	
	5.		85,6	91	91,7	91,4	91,8	
	6.		84,5	88,1	87,1	87,1	87,5	
	Среднее значение	0	90,0	95,0	94,8	95,0	95,0	100

Как отмечено выше, профиль высвобождения композиции с замедленным высвобождением можно менять с обеспечением предпочтительного или желательного направленного высвобождения путем изменения количества замедляющего агента (т.е. Реталака), а также твердости таблетки. Высвобождение зависит от множества факторов, включая разрушение наружного слоя колхицина (т.е. части с немедленным высвобождением), а также диффузию из внутреннего слоя колхицина (т.е. части с замедленным высвобождением). Поскольку содержание колхицина в составе с замедленным высвобождением и в таблетке мало, это равновесие между разрушением и диффузией очень чувствительно к влиянию, и его необходимо тщательно регулировать для обеспечения самого предпочтительного профиля растворения.

Пример 4. Исследование профилей растворения составов колхицина с замедленным высвобождением в этаноле.

Для оценки возможности выброса дозы или растворения композиции в спирте растворение состава колхицина с замедленным высвобождением в этаноле исследовали в разные моменты времени. Композиции растворяли в 500 мл трех растворов, 5, 20 и 40% этаноле, при 37°C и непрерывно перемешивали в течение 6 ч. В разные моменты времени отбирали образцы для исследования кинетики растворения лекарственного вещества, находящегося в гидрофильной матричной системе. Содержание колхицина в образцах определяли путем анализа с помощью ВЭЖХ.

Пример 5. Терапевтические эффекты составов с замедленным высвобождением, содержащих колхицин.

Терапевтический эффект состава с замедленным высвобождением, содержащего колхицин, изучают в клиническом исследовании, которое является многодозовым, рандомизированным, перекрестным исследованием, в котором изучают биологическую доступность примерно трех разных составов массой 0,5 мг с замедленным высвобождением (например, исследуемые продукты 1, 2, 3) колхицина и состава с немедленным высвобождением массой 0,5 мг (контрольный продукт), вводимых здоровым добровольцам. Главной целью исследования является оценка фармакокинетики (ФК) исследуемого и контрольного лекарственного средства в крови, а также в нейтрофилах или лейкоцитах.

Задача исследования: Главной задачей настоящего исследования является сопоставление фармакокинетики исследуемого продукта и контрольного продукта колхицина у здоровых добровольцев. В частности, определяют содержание колхицина в крови (далее обозначаемое как ФК крови), нейтрофилах или лейкоцитах (далее обозначаемое как ФК нейтрофилов) после лечения контрольным и исследуемым продуктом.

Проверяется гипотеза о том, что введение одинаковых количеств колхицина в форме таблетки с замедленным высвобождением приводит к меньшим пиковым концентрациям (C_{max}) при сохранении такой же абсолютной биологической доступности (площадь под кривой, AUC). Концентрации колхицина определяли в нейтрофилах, поскольку обычно считают, что нейтрофилы, которые образуют 60-70% лейкоцитов, играют главную роль в воспалительных ответах в целом и считаются основными участниками при тяжелых заболеваниях, при которых колхицин используют в качестве средства лечения. Поэтому для задач настоящего эксперимента можно анализировать лейкоциты или нейтрофилы. Следовательно, термин "нейтрофилы" при использовании в настоящем изобретении также означает, если он используется, лейкоциты. Поскольку известно, что колхицин накапливается преимущественно в нейтрофилах и подавляет многие из их провоспалительных функций, их считают основной целью лечения колхицином. Поэтому особый интерес представляет исследование того, образуются ли одинаковые концентрации колхицина в изолированных нейтрофилах или в лейкоцитах, что даст информацию о потенциальной биологической эквивалентности. Поэтому в течение лечения в разные моменты времени отбирают пробы крови для определения концентраций колхицина в крови и нейтрофилах.

Общая схема исследования: Это исследование является рандомизированным перекрестным исследованием. Используют три группы пациентов ($n = 3 \times$ не менее 8). Пациенты группы 1 получают контрольное или исследуемое лекарственное средство в течение примерно 8-14 дней. После периода вымывания они получают исследуемое лекарственное средство 1 в течение примерно 8-14 дней. Пациенты группы 2 получают контрольное лекарственное средство в течение такого же времени. После периода

вымывания они получают исследуемое лекарственное средство 2 в течение такого же времени. Пациенты группы 3 получают контрольное лекарственное средство в течение такого же времени. После периода вымывания они получают исследуемое лекарственное средство 3 в течение такого же времени. Участников исследования лечат в стационаре в течение первых 24 ч и амбулаторно в течение оставшегося времени. Между этими двумя исследованиями проводят достаточно длительный период вымывания.

Участие субъектов: Используют три группы пациентов ($n=3 \times$ не менее 8). Для каждого исследуемого лекарственного средства здоровых добровольцев рандомизируют на получение одного лекарственного средства в течение первого цикла. После достаточного периода вымывания эти же субъекты получают контрольное лекарственное средство.

Продолжительность исследования: Исследуемое лекарственное средство вводят в виде одной дозы/сутки в течение примерно 8-14 последовательных дней. Исследование включает определение ФК крови в течение 24 ч (высокая частота сбора данных). ФК нейтрофилов определяют через промежутки времени, которые позволяют надежно определять концентрации колхицина позднее во время проведения эксперимента.

Режим лечения: Ниже приведен пример того, как может выглядеть режим лечения.

	Цикл 1	Период вымывания	Цикл 2
Группа 1	14 дней Контрольное или исследуемое 1 средство	14 дней	14 дней Исследуемое 1 или контрольное средство
Группа 2	14 дней Контрольное или исследуемое 2 средство	14 дней	14 дней Исследуемое 2 или контрольное средство
Группа 3	14 дней Контрольное или исследуемое 3 средство	14 дней	14 дней Исследуемое 3 или контрольное средство

Методики исследования и анализ данных: Для определения содержания колхицина и необязательно его метаболитов можно использовать методики аналитической химии (ВЭЖХ) или иммунологические методики (радиоиммунный анализ). Собранные данные анализируют с помощью подходящих методик обработки данных и статистического программного обеспечения.

Группа субъектов: Исследуемая группа состоит из здоровых мужчин-добровольцев. Для включения в исследование пациент должен обладать возрастом 25-40 лет; массой тела, равной не менее 60 кг и не более 120 кг; быть здоровым; у него не должно быть одновременных сопутствующих заболеваний или противопоказаний для лечения колхицином; он должен быть готов дать согласие и рандомизирован для исследования. Исключают пациентов, которые удовлетворяют следующим критериям: продолжающееся лечение другими противовоспалительными/иммуносупрессорными лекарственными средствами; лечение лекарственными средствами, для которых известны лекарственные взаимодействия с колхицином; поражение почек/печени; известна гиперчувствительность по отношению к колхицину.

Схема лечения: Лекарственное средство дают один раз в сутки утром.

Схема сбора данных: Для ФК крови кровь отбирают в течение 24 ч от начала исследования через небольшие промежутки времени (для обеспечения количества определений, достаточного для получения фармакокинетических данных, например: -1, +0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15 и 24 ч (до следующего введения). Дополнительные моменты времени могут быть через 24 и 72 ч после прекращения введения лекарственного средства в конце исследования для изучения фазы вымывания лекарственного средства. ФК анализ включает определение концентрации колхицина в крови. Используют методики, подходящие для отбора крови и количественного определения содержания колхицина.

Для ФК нейтрофилов нейтрофилы выделяют или очищают от остальной крови в несколько моментов времени. Нейтрофилы собирают в начале исследования, а также по меньшей мере один раз в конце исследования. ФК анализ включает определение концентрации колхицина в выделенных нейтрофилах.

Пример 6. Терапевтические эффекты состава с немедленным высвобождением у пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием.

Для изучения терапевтических эффектов состава с немедленным высвобождением у пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием проводили проспективное рандомизированное исследование с маскированием конечных точек для исследователя для определения того, приводит ли добавление 0,5 мг/сутки колхицина к стандартным вторичным предупредительным средствам лечения, включая аспирин и большую дозу статинов, к снижению риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с объективно диагностированным и клинически стабильным коронарным заболеванием. Это исследование описано в PCT/AU2013/001261 и во всей его полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Проведение и схема исследования: Исследование LoDoCo проводили при содействии Heart Research Institute of Western Australia. Оно было разработано главными исследователями и зарегистрировано в Australian Clinical Trial Registry (12610000293066) и утверждено комитетом по этике Human Research Ethics Committee at Sir Charles Gairdner Hospital Perth Western Australia in July 2008. Внешние

источники финансирования не использовали.

Исследование проводили по проспективной рандомизированной схеме с маскированием конечных точек для исследователя. Давших соответствующее согласие пациентов, у которых диагностировано коронарное заболевание, представленных для стандартного клинического изучения, рандомизировали для введения колхицина 0,5 мг/сутки или без колхицина без каких-либо других изменений их лекарственного лечения. Все результаты анализировал эксперт, не информированный о месте проведения лечения.

Размер и применимость исследования: Для исследования планировали использовать группу, включающую 250 пациентов, 28 рандомизированных в контрольную группу и 250 пациентов рандомизированных для лечения, которые характеризовались переносимостью колхицина в течение не менее 4 недель после даты их рандомизации. Пациентов включали в исследование, если они удовлетворяли каждому из следующих критериев: 1) ангиографически подтвержденное коронарное заболевание; 2) возраст от 35 до 85 лет; 3) клинически стабильное в течение не менее 6 месяцев; 4) отсутствие основных сопутствующих заболеваний или противопоказаний для лечения колхицином; 5) согласие на лечение и проведение стандартных кардиологических обследований после лечения и 6) давших согласие и рандомизированных для исследования. Пациентов с шунтированием в анамнезе включали, только если шунтирование проводили более 10 лет назад, или если у них были ангиографические данные об отторжении трансплантата, или если после шунтирования им проводили стентирование. До рандомизации пациенты подписывали информированное согласие.

Рандомизация: Последовательность рандомизации выполняли с помощью компьютера, всегда без информирования исследователей, и ее проводил помощник исследователя, не участвующий в обследовании или обслуживании подвергавшихся лечению пациентов. После того как помощник получает форму согласия, демографические данные пациентов вводят в базу данных и исследователей и пациентов в письменном виде уведомляют о том, в какую группу для исследования включен пациент. Несмотря на выбор наименьшей имеющейся дозы колхицина, предполагается, что для целого ряда пациентов вскоре после рандомизации будет прекращено лечение из-за желудочно-кишечных побочных эффектов. Для обеспечения того, чтобы необходимое количество пациентов в группе для клинического исследования в действительности получали лечение, протокол исследования допускает, чтобы помощник исследователя включал в группу новых пациентов, если пациент прекращает принимать колхицин вследствие побочных эффектов в течение первого месяца. Пациенты, которые переносят лечение, продолжают участвовать в исследовании, и за ними наблюдают обычным образом, и полученные для них результаты включают в результаты анализов всех включенных пациентов.

Проведение: Пациентам, рандомизированным для активного лечения, наблюдающий кардиолог назначал колхицин 0,5 мг ежедневно. Лекарственное средство выдавал их обычный фармацевт и в случае запроса пациентам возвращали затраты. Все остальное лечение продолжали обычным образом.

Последующее наблюдение и определение клинических результатов: Согласие пациента на лечение и данные о результатах собирали при стандартных последующих посещениях врача и во время незапланированной госпитализации. Острый коронарный синдром (ACS) определяли как (а) острый инфаркт миокарда (AMI), о чем свидетельствовала острая ишемическая боль в груди, связанная с увеличением содержания тропонина в сыворотке, превышающим верхнюю границу нормы; или (б) нестабильная стенокардия (UA), о чем свидетельствовало недавнее усиление стенокардии пациента, не связанное с увеличением содержания тропонина в сыворотке, но связанное с ангиографическими данными об изменении коронарных сосудов пациента (нестабильная стенокардия типов IB и IIB по классификации Браунвальда). ACS характеризовали как связанный со стентом, если имелись данные о значительном стенозе внутри стента или остром тромбозе стента. Внебольничная остановка сердца определялась как скоропостижная смерть, о чем свидетельствовало свидетельство о смерти пациента, или нефатальная внебольничная остановка сердца, определяемая как восстановление сознания после внезапной потери сознания, связанной с документированной остановкой сердца, желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков. Некардиоэмболический ишемический удар определяли как подтвержденный компьютерной томографией или магнитно-резонансным исследованием ишемический удар, диагностированный лечащим невропатологом как не обусловленный фибрилляцией предсердий или внутричерепным кровоизлиянием.

Основной критерий эффективности был сложным и включал ACS, фатальную и нефатальную внебольничную остановку сердца или некардиоэмболический ишемический удар. Вторичными критериями были (а) отдельные компоненты первичного критерия и (б) компоненты ACS, не связанные с заболеванием, обусловленным стентом.

Временной график: Заранее заданная продолжительность исследования включала минимальное последующее наблюдение за всеми пациентами в течение не менее 2 лет. В соответствии с этим исследование было завершено 31 мая 2012 г. В течение мая со всеми живыми пациентами беседовали по телефону для сбора данных о соблюдении режима и результатах после даты последнего наблюдения. Конечные данные о результатах получили от всех пациентов и до окончания последующего наблюдения информация получена от всех пациентов.

Статистическая мощность: При допущении о том, что для контрольной группы суммарная доля событий (ACS, внебольничная остановка сердца или некардиоэмболический ишемический удар) составля-

ла 8%, период накопления результатов составлял 2 года и период последующего наблюдения после периода накопления результатов составлял 2 года, запланированный объем выборки обеспечивал мощность >80% для установления отношения рисков, составляющего <0,50 на основании двустороннего уровня значимости, равного 5%.

Анализ данных: Сводные статистические данные, включая среднее значение и стандартное отклонение, рассчитывали для всех исходных характеристик группы клинического исследования. Все времена до событий рассчитывали в днях путем вычитания даты рандомизации из (1) даты события или смерти или (2) даты завершения исследования для тех пациентов, у которых не наблюдались указанные события. Как было заранее задано, анализ основной эффективности был основан на данных для всех включенных пациентов. Анализ всех включенных пациентов включал всех рандомизированных субъектов и все события в период времени от рандомизации до завершения исследования. Датой завершения исследования установлено 31 мая 2012 г. Также проведен второй анализ результатов, полученных во время лечения, основанный на данных для пациентов, которые переносили лечение и соблюдали режим лечения после первого месяца после рандомизации. В этот анализ включены все события в период от даты рандомизации до прекращения наблюдения режима лечения колхицином.

Времена до первого события для всех результатов представлены с использованием зависимости Каплана-Мейера. Основной критерий эффективности анализировали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса, включая исследуемые группы, отмеченные как контрольная или получавшая колхицин. Вторичные результаты анализировали аналогичным образом. Кроме того, данные первичного анализа разделяли по полу, возрасту, диагнозу диабета, наличием последующего инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, операции коронарного шунтирования, коронарной ангиопластики и лечению аспирином, клопидогрелом или ими обоими, лечению большой дозой статина (определяемой как доза статина, эквивалентная 40 мг или более аторвастатина), бета-блокаторами, блокаторами кальция и ингибиторами ацетилхолинэстеразы.

Результаты: В период с августа 2008 г. до мая 2010 г. пригодность для исследования оценена для 901 пациента со стабильным коронарным заболеванием, прошедшего стандартное амбулаторное кардиологическое обследование. Из них 297 (33%) не отвечали критериям включения, 72 (8%) отказались от участия и 532 (59%) были включены в исследование, 250 из них рандомизировали в контрольную группу и 282 для лечения. Из числа рандомизированных для лечения 32 (11%) сообщили о ранней непереносимости вследствие желудочно-кишечных побочных эффектов и позднее 7 пациентов сообщили, что они решили не начинать лечение. Все 532 рандомизированных пациента участвовали в исследовании в течение периода, который составлял минимально 24 и максимально до 44 месяцев. Средняя продолжительность последующего наблюдения составляла 36 месяцев.

Эффекты: Первичный результат наблюдался у 55/532 пациентов, включая 15/282 (5,3%) пациентов, включенных в группу лечения колхицином, и 40/250 (16%) пациентов, включенных в контрольную группу [отношение рисков 0,33, 95% CI (доверительный интервал); 0,18-0,59; $p < 0,001$, количество, необходимое для обработки, равно 11]. Анализ чувствительности проводили для первичного результата с учетом лечения блокаторами кальциевых каналов и бета-блокаторами. Эти результаты согласовались с данными первичного анализа.

Влияние колхицина на первичный результат было обнаружено очевидно рано, и преимущества колхицина продолжали усиливаться в период последующего наблюдения. Не обнаружено данных о различии результатов лечения, основанных на любых из клинических или терапевтических параметров. Уменьшение первичного результата в основном было обусловлено уменьшением количества пациентов, у которых наблюдалось ACS (13/282 (4,6%) по сравнению с 34/250 (13,4%), отношение рисков 0,33; 95% CI; 0,18-0,63; $p < 0,001$). Внебольничная остановка сердца и некардиоэмболический ишемический удар были несчастными, но также приводили к уменьшению исследуемой группы.

Из 47 пациентов, у которых произошло ACS, событие было связано со стентом у 8 пациентов (17%) (у 2 в каждой группе были свидетельства острого тромбоза стента, и у 2 в каждой группе были свидетельства значительного стеноза внутри стента). Дополнительный анализ подтвердил, что у пациентов, рандомизированных для лечения, было менее вероятно проявление ACS, не связанного с заболеванием, обусловленным стентом (9/282 (3,2%) по сравнению с 30/250 (12%) отношение рисков 0,26, 95% CI; 0,12-0,55; $p < 0,001$), связанного с AMI (4/282 (1,4%) по сравнению с 14/250 (5,6%) отношение рисков 0,25, 95% CI; 0,08-0,76; $p = 0,014$) или UA (5/282 (1,8%) по сравнению с 16/250 (6,4%) отношение рисков 0,27, 95% CI; 0,10-0,75; $p = 0,011$).

Из 39 пациентов, рандомизированных для лечения, которые не получали лечения после первого месяца вследствие ранней непереносимости или несоблюдения режима лечения, у 4 пациентов (10%) наблюдалось ACS вследствие острого тромбоза стента ($n=1$) и UA ($n=3$). У пациентов, которые соблюдали режим лечения и переносили лечение после первого месяца после рандомизации происходило значительно меньше событий, чем у контрольных пациентов (11/243 (4,5%) по сравнению с 40/250 (16%) отношение рисков 0,29, 95% ДИ: 0,15-0,56; $p < 0,001$). Результаты всех анализов, проводимых во время лечения, согласовывались с результатами на основе анализов всех включенных пациентов.

10 пациентов в контрольной группе умерли, тогда как в группе, получавшей колхицин, умерли 4

пациента. Из 10 пациентов в контрольной группе 5 предположительно умерли по причине, связанной с сердцем; 2 - после внебольничной остановки сердца; 2 - от кардиогенного шока после инфаркта миокарда и 1 - после операции шунтирования. Все 4 пациента в группе, получавшей колхицин, умерли по причинам, не связанным с сердцем.

Это исследование показывает, что добавление 0,5 мг/сутки колхицина к стандартным средствам лечения у пациентов со стабильным коронарным заболеванием значительно уменьшает риск сердечно-сосудистого события, включая ACS, внебольничную остановку сердца и некардиоэмболический ишемический удар. Преимущества колхицина были обеспечены по сравнению с широким использованием эффективных вторичных предупредительных стратегий, включая большие дозы статинов, о чем свидетельствует низкая частота событий в контрольной группе. Влияние добавления колхицина обнаружилось рано, продолжало усиливаться со временем и в основном было обусловлено уменьшением частоты ACS, не связанных с заболеванием, обусловленным стентом.

Пример 7. Подбор дозы составов колхицина с замедленным высвобождением.

Для определения подходящих доз состав с замедленным высвобождением можно вводить группам пациентов, обладающих разными массами тела. При допущении о том, что таблетка массой 0,5 мг приводит к определенной концентрации колхицина в плазме у пациентов, обладающих средней массой тела, и что для обеспечения эффективности эту конкретную концентрацию следует создать для каждого пациента, можно провести ФК анализ для таблетки массой 0,5 мг в группах пациентов, обладающих разными массами тела. Предполагается, что концентрации в крови ($C_{\max}$ и AUC) у пациентов, обладающих большей массой, ниже, что делает необходимым подбор дозы с переходом к более высоким дозам.

Задача исследования: Главной задачей настоящего исследования является сопоставление таблетки, содержащей 0,5 мг колхицина, у здоровых добровольцев, входящих по меньшей мере в две группы пациентов, обладающих разными массами тела. В частности, концентрации колхицина в крови следует определять после лечения. Проверяется гипотеза о том, что введение одинаковых количеств колхицина приводит к разным концентрациям колхицина, зависящим от массы тела. Масса тела и концентрации колхицина связаны обратной зависимостью.

Общая схема исследования: Это исследование является рандомизированным перекрестным исследованием. Выбраны n , равные не менее 8 субъектов в соответствии с массой тела. Если сформированы две группы, то 50% должны обладать низкой массой (например, менее 65 кг) и 50% большей массой (например, более 90 кг).

Продолжительность исследования: Исследуемое лекарственное средство вводят один раз. Исследование включает определение ФК крови в течение 24 ч (высокая частота сбора данных).

Методики исследования и анализ данных: Для определения содержания колхицина можно использовать методики аналитической химии (ВЭЖХ) или иммунологические методики (радиоиммунный анализ). Собранные данные анализируют с помощью подходящих методик обработки данных и статистического программного обеспечения.

Группа субъектов: Исследуемая группа состоит из здоровых мужчин-добровольцев. Для включения в исследование пациент должен обладать возрастом 25-40 лет; массой тела не менее 50 кг и не более 120 кг; быть здоровым; у него не должно быть одновременных сопутствующих заболеваний или противопоказаний для лечения колхицином; он должен быть готов дать согласие и рандомизирован для исследования. Исключают пациентов, которые удовлетворяют следующим критериям: продолжающееся лечение другими противовоспалительными/иммуносупрессорными лекарственными средствами; лечение лекарственными средствами, для которых известны лекарственные взаимодействия с колхицином; поражение почек/печени; известна гиперчувствительность по отношению к колхицину.

Схема лечения: Лекарственное средство дают один раз в сутки утром в день исследования.

Схема сбора данных: Для ФК крови кровь отбирают в течение 24 ч от начала исследования через небольшие промежутки времени (для обеспечения количества определений, достаточного для получения фармакокинетических данных, например: -1, +0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15 и 24 ч (до следующего введения)). Дополнительные моменты времени могут быть через 24 и 72 ч после прекращения введения лекарственного средства в конце исследования для изучения фазы вымывания лекарственного средства.

Пример 8. Неклиническое фармакокинетическое исследование колхицина с замедленным высвобождением (SR) по сравнению с колхицином с немедленным высвобождением (IR).

В этом эксперименте используют достаточно большое количество соответствующих требованиям лабораторных животных (например, грызунов, таких как мыши или крысы, не менее 5 животных в группе). Контрольным лекарственным средством является IR таблетка колхицина. Исследуемым лекарственным средством является SR таблетка колхицина.

В контрольной группе мышам дают одну первую дозу IR колхицина в количестве, которое находится в терапевтическом диапазоне (диапазон концентраций колхицина в плазме, для которого можно наблюдать терапевтический эффект; он определяется и произвольно устанавливается для используемых видов лабораторных животных как максимальная концентрация, которая намного меньше, чем LD50, и минимальная концентрация, которая примерно в 6 раз меньше, чем максимальная концентрация). Животным исследуемой группы дают одну первую дозу SR колхицина такой же величины. У жи-

вотных обеих групп берут пробы крови в моменты времени 0,25, 0,5, 0,75, 1 ч и затем каждый час в течение 12 ч и каждые 3 ч до 24 ч. Одновременно из клеток исследуемых и контрольных животных через 3, 6, 12 и 24 ч отбирают фекалии (исследуемых и контрольных животных не следует держать в одной клетке).

Первичный результат: Концентрация колхицина в плазме.

Вторичный результат: Определение содержания колхицина и его метаболитов в фекалиях для определения того, происходит ли кишечно-печеночная рециркуляция у исследуемых животных в меньшей степени, чем у контрольных животных. Пробы крови обрабатывают и концентрации колхицина в плазме крови определяют путем анализа с помощью ВЭЖХ или эквивалентной количественной методики.

Результаты: Предполагается, что эксперимент покажет, что полное всасывание колхицина (площадь под кривой) аналогично у исследуемых и контрольных животных. Однако у контрольных животных пик всасывания колхицина наблюдается примерно через 1 ч после введения и затем быстро уменьшается. Через 2-3 ч концентрации колхицина находятся ниже терапевтического диапазона. Также вследствие кишечно-печеночной рециркуляции не подвергнувшегося метаболизму колхицина происходит повторное всасывание, которое проявляется в виде характерного второго пика через 3-6 ч.

Однако у исследуемых животных (SR) концентрации колхицина увеличиваются медленнее и не достигают пиковых концентраций колхицина, наблюдающихся у контрольных животных. Пиковые концентрации наблюдаются через 3-8 ч и затем медленно спадают. Терапевтические концентрации колхицина сохраняются в течение не менее 12 ч. Вследствие более полного метаболизма колхицина в печени кишечно-печеночная рециркуляция протекает в меньшей степени, и вторичный пик не наблюдается. В качестве вторичного результата изучены фекалии исследуемых и контрольных животных для определения того, происходит ли кишечно-печеночная рециркуляция у исследуемых животных в меньшей степени, чем у контрольных животных. Можно сказать, что отношение количества неизмененного колхицина к количеству подвергнувшегося метаболизму колхицина у контрольных животных больше, чем у исследуемых животных. Таким образом, SR колхицин приводит к более полному метаболизму колхицина в печени.

Пример 9. Неклиническое исследование безопасности SR колхицина по сравнению с IR колхицином.

В этом эксперименте используют достаточно большое количество соответствующих требованиям лабораторных животных (например, грызунов, таких как мыши или крысы, не менее 5 животных в группе). Контрольным лекарственным средством является IR таблетка колхицина. Исследуемым лекарственным средством является SR таблетка колхицина.

В контрольной группе мышам дают одну первую дозу IR колхицина в количестве, которое находится в терапевтическом диапазоне (диапазон концентраций колхицина в плазме, для которого можно наблюдать терапевтический эффект; он определяется и произвольно устанавливается для используемых видов лабораторных животных как максимальная концентрация, которая намного меньше, чем LD50, и минимальная концентрация, которая примерно в 6 раз меньше, чем максимальная концентрация). Животным исследуемой группы дают одну дозу SR колхицин/сутки такой же величины. Альтернативно, исследуемым и контрольным животным дают всего две дозы/сутки, одну утром и одну вечером. Продолжительность эксперимента составляет 2 недели.

Первичным результатом является частота желудочно-кишечных побочных эффектов (например, спазмы, диарея и т.п.). Их исследуют тремя путями. Ежедневно наблюдают за поведением исследуемых животных с помощью заранее заданной стандартизированной методики, в которой определяют признаки заболевания. Во-вторых, ежедневно исследуют морфологию фекалий, а также наличие в них апоптических эпителиальных клеток. В третьих, отдельных животных умерщвляют в заранее заданные моменты времени и исследуют гистопатологические признаки токсичности колхицина в тонком и толстом кишечнике.

Результаты: В течение эксперимента можно было ожидать, что контрольные животные в большей степени страдают от желудочно-кишечных побочных эффектов, чем исследуемые животные. Таким образом, SR колхицин характеризуется лучшим профилем безопасности, чем IR колхицин.

Пример 10. Клиническое исследование безопасности SR колхицина по сравнению с IR колхицином.

Если лабораторные животные оказываются неприемлемыми для исследования побочных эффектов, связанных с введением колхицина, эквивалентный эксперимент проводят на людях. Его проводят на взрослых добровольцах или дополнительно на пациентах, нуждающихся в колхицине. Для обеспечения статистической значимости используют достаточное количество людей. Исследуемое и контрольное лекарственное средство представляет собой SR или IR пероральную твердую дозированную форму колхицина в количестве 0,25-1 мг. Вводят дозу, достаточно большую для обеспечения терапевтических концентраций колхицина. Альтернативно введению один раз в сутки, исследуемые лекарственные средства вводят два раза в сутки, как отмечено выше в примере 3. Альтернативно, для исследования эффекта плацебо в обоих центрах исследования включают группу, получающую плацебо. Продолжительность эксперимента составляет от 2 недель до 1 месяца.

Многие модификации и другие варианты осуществления настоящего изобретения, приведенные в настоящем изобретении, понятны специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

бретение, после ознакомления с данными, приведенными в предшествующем описании и прилагаемых чертежах. Поэтому следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается раскрытыми конкретными вариантами осуществления и что в объем прилагаемой формулы изобретения в перечень вариантов осуществления, раскрытых в настоящем изобретении, входят модификации и другие варианты осуществления. Хотя в настоящем изобретении используются специальные термины, они используются только в типовом и описательном смысле и не для наложения ограничений.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Дозированная форма колхицина с замедленным высвобождением для предупреждения и/или лечения сердечно-сосудистого заболевания или предупреждения и/или лечения воспалительного заболевания, включающая:

(а) гранулы, включающие количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли на единицу дозирования, составляющее от примерно 0,5 до примерно 0,6 мг, и связующее, включающее гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), имеющую относительную вязкость 6 мПа·с, в количестве от 1 до 30 мас.% от массы дозированной формы;

(b) замедляющий высвобождение агент, смешанный с указанными гранулами, в количестве, составляющем примерно 30 мас.% дозированной формы, где указанный замедляющий высвобождение агент содержит приблизительно равные по массе порции HPMC, имеющей вязкость 4000 мПа·с, и моногидрата лактозы; и

(с) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, смешанный с указанными гранулами,

причем дозированная форма колхицина является таблеткой, прочность на сжатие которой равна от примерно 50 до примерно 130 Н.

2. Дозированная форма колхицина по п.1, где из дозированной формы высвобождается менее примерно 70% колхицина *in vitro* в течение 2 ч при 37°C.

3. Дозированная форма колхицина по п.1 или 2, где из дозированной формы высвобождается не более примерно 30% колхицина *in vitro* в течение первых 30 мин.

4. Дозированная форма колхицина по любому из пп.1-3, в которой замедляющий агент дополнительно включает один или более простых эфиров целлюлозы, сложных эфиров целлюлозы, сополимеров акриловой кислоты, восков, камеди, глицеридов эфиров жирных кислот или эфиров сахарозы жирных кислот.

5. Дозированная форма колхицина по любому из пп.1-4, в которой фармацевтически приемлемый инертный наполнитель представляет собой один или более связующего, наполняющего агента, агента, придающего скользкость, или смазывающего вещества.

6. Дозированная форма колхицина по любому из пп.1-5, в которой фармацевтически приемлемый инертный наполнитель представляет собой один или более связующих, включая крахмалы, желатин, поливинилпирролидон, производные целлюлозы или поливиниловый спирт.

7. Дозированная форма колхицина по п.6, в которой производное целлюлозы выбрано из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) и гидроксипропилцеллюлозу (HPC).

8. Дозированная форма колхицина по п.6 или 7, в которой производное целлюлозы образует гидрофильную матрицу.

9. Дозированная форма колхицина по любому из пп.1-8, в которой фармацевтически приемлемые инертные наполнители представляют собой один или более наполняющих агентов, включая сахарозу, лактозу, предпочтительно моногидрат лактозы, трегалозу, мальтозу, маннит и сорбит, натриевую соль кроскармеллозы, кросповидон, альгиновую кислоту, альгинат натрия, сополимер метакриловой кислоты с DVB, сшитый PVP, микрокристаллическую целлюлозу, калиевую соль полакрилина, натриевую соль гликолята крахмала, крахмал или предварительно желатинизированный крахмал.

10. Дозированная форма колхицина по любому из пп.5-9, где общее количество наполняющего агента в дозированной форме составляет от примерно 5,0 до 90,0 мас.% дозированной формы.

11. Дозированная форма колхицина по любому из пп.1-10, в которой фармацевтически приемлемый инертный наполнитель представляет собой один или более агентов, придающих скользкость, включая коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, тальк или трикальций-фосфат.

12. Дозированная форма колхицина по любому из пп.5-11, где общее количество агента, придающего скользкость, в дозированной форме составляет от примерно 0,5 до примерно 5 мас.% дозированной формы.

13. Дозированная форма колхицина по любому из пп.1-12, в которой фармацевтически приемлемый инертный наполнитель представляет собой одно или более смазывающих веществ, включая глицерилбенат, стеариновую кислоту, гидрированные растительные масла, стеариловый спирт, лейцин, полиэтиленгликоль, стеарат магния, глицерилмоностеарат, полиэтиленгликоль, полимеры этиленоксида, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, олеат натрия, стеарилфумарат натрия, DL-лейцин или коллоид-

ный диоксид кремния.

14. Дозированная форма колхицина по любому из пп.5-13, в которой смазывающее вещество включено в количестве, составляющем от примерно 0,5 до примерно 5 мас.% дозированной формы.

15. Дозированная форма колхицина по любому из пп.1-14, где общее количество колхицина в дозированной форме равно от примерно 0,25 до примерно 0,75 мас.% дозированной формы.

16. Дозированная форма колхицина по любому из пп.1-15, предназначенная для применения для предупреждения и/или лечения сердечно-сосудистого заболевания.

17. Дозированная форма колхицина по п.16, где сердечно-сосудистое заболевание представляет собой один или более острый перикардит, рецидивирующий перикардит, постперикардитомный синдром (PPS) или сердечно-сосудистые события у пациентов со стабильным коронарным заболеванием.

18. Дозированная форма колхицина по любому из пп.1-17, предназначенная для применения в комбинации со стандартной терапией для длительного предупреждения острого сердечно-сосудистого события у пациентов с диагностированным стабильным коронарным заболеванием.

19. Дозированная форма колхицина по п.18, где указанным острым сердечно-сосудистым событием является острый коронарный синдром, внебольничная остановка сердца или некардиоэмболический ишемический удар.

20. Дозированная форма колхицина по п.18 или 19, где стандартная терапия включает введение совместимого с колхицином статина.

21. Дозированная форма колхицина по п.20, в которой совместимый с колхицином статин вводят в фиксированной или нефиксированной комбинации с колхицином.

22. Дозированная форма колхицина по п.20 или 21, в которой совместимый с колхицином статин представляет собой один или более аторвастатин, розувастатин, симвастатин и правастатин, его производное или соль.

23. Способ лечения и/или предупреждения сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества дозированной формы колхицина с замедленным высвобождением по любому из пп.1-15.

24. Способ по п.23, в котором сердечно-сосудистое заболевание представляет собой острый перикардит, рецидивирующий перикардит, постперикардитомный синдром (PPS) или сердечно-сосудистые события у субъектов со стабильным коронарным заболеванием.

25. Способ по п.23 или 24, дополнительно включающий назначение субъекту стандартной терапии для длительного предупреждения острого сердечно-сосудистого события у пациентов с диагностированным стабильным коронарным заболеванием.

26. Способ по п.25, в котором острым сердечно-сосудистым событием является острый коронарный синдром, внебольничная остановка сердца или некардиоэмболический ишемический удар.

27. Способ по п.24 или 25, в котором стандартная терапия включает введение совместимого с колхицином статина.

28. Способ по п.27, в котором совместимый с колхицином статин представляет собой один или более аторвастатин, розувастатин, симвастатин, правастатин, его производное или соль.

29. Способ получения таблетки или пилюли колхицина с замедленным высвобождением, включающий:

(А) приготовление гранулята путем растворения от примерно 0,5 до примерно 0,6 мг на таблетку или пилюлю колхицина или его фармацевтически приемлемой соли в приемлемом растворителе;

(В) добавление связующего и наполняющего агента к продукту, полученному на стадии (А), и приготовление мокрого гранулята, где связующее включает гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), имеющую относительную вязкость 6 мПа·с, в количестве от 1 до 30 мас.% от массы таблетки или пилюли;

(С) сушку мокрого гранулята, полученного на стадии (В);

(D) смешивание высушенного гранулята, полученного на стадии (С), с замедляющим агентом, наполняющим агентом, агентом, придающим скользкость, и смазывающим веществом, где замедляющий агент присутствует в количестве примерно 30 мас.% таблетки или пилюли, где указанный замедляющий агент содержит приблизительно равные по массе порции гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), имеющей вязкость 4000 мПа·с, и моногидрата лактозы; и

(Е) прессование готового гранулята, полученного на стадии (D), в форму таблетки или пилюли до достижения прочности на сжатие, равной примерно 50 Н.

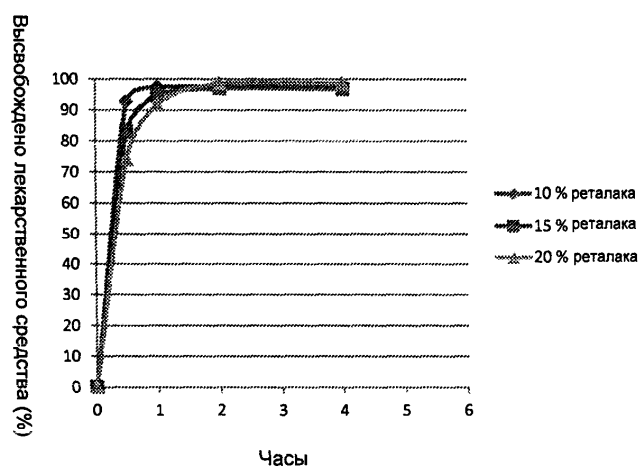
30. Способ по п.29, в котором

на стадии (В) наполняющим агентом является моногидрат лактозы и предварительно желатинизированный крахмал; и

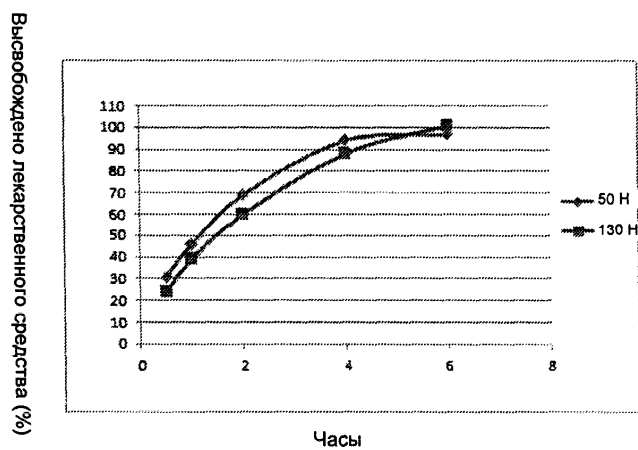
на стадии (D) наполняющим агентом является моногидрат лактозы, агентом, придающим скользкость, является тальк и смазывающим веществом является стеариновая кислота.

31. Способ по п.29 или 30, в котором таблетка или пилюля включают:

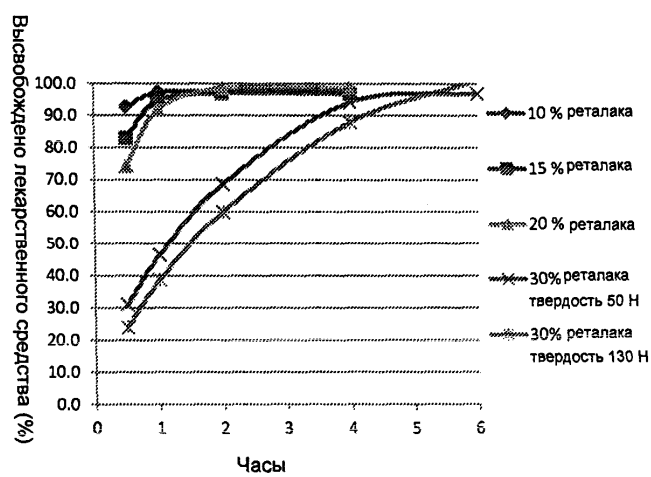
Ингредиент	Мг/таблетка или пилюля	Таблетка или пилюля %
Колхицин	0,500	0,5
Моногидрат лактозы	59,00	59,0
Предварительно желатинизированный крахмал	7,50	7,5
НРМС 6 мПа·с	1,000	1,0
Очищенная вода	достаточное количество	достаточное количество
моногидрат лактозы и НРМС 4000 мПа·с 50/50 мас./мас. %	30,00	30,0
Тальк	1,00	1,0
Стеариновая кислота 50	1,00	1,0
Полная масса таблетки [мг]:	100,00	



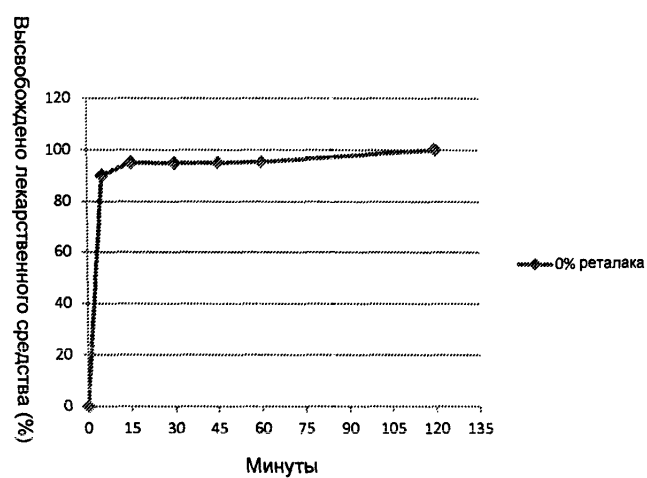
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

