

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **039069**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2021.11.30**

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 31/5575* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201692536**

(22) Дата подачи заявки  
**2015.07.10**

---

(54) **СПОСОБ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СОЗРЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ ИЛИ СТИМУЛИРОВАНИЯ РОДОВ, ВКЛЮЧАЮЩИЙ ВВЕДЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ МИЗОПРОСТОЛА, И ПРИМЕНЕНИЕ МИЗОПРОСТОЛА ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ТАКОЙ КОМПОЗИЦИИ**

---

(31) **14/329,023; 14176821.8**

(56) CN-A-102872024  
CN-A-102697746  
WO-A2-2009154810  
CN-A-103340837

(32) **2014.07.11**

(33) **US; EP**

(43) **2017.06.30**

(86) **PCT/DK2015/050216**

(87) **WO 2016/004960 2016.01.14**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**АСАНТА ДАНМАРК А/С (DK)**

(72) Изобретатель:  
**Селварадж Секар, Елумалай Баскар,  
Аруначалам Малаиарасан, Венугопал  
Прахакаран (IN)**

(74) Представитель:  
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к способу обеспечения созревания шейки матки или стимулирования родов, включающему подъязычное или пероральное введение фармацевтической композиции, содержащей мизопропростол или его фармацевтически приемлемую соль, где указанная фармацевтическая композиция содержит от 0,5 до 50 мкг мизопростола или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли и где указанная фармацевтическая композиция представляет собой диспергируемую таблетку, которая распадается в 100 мл воды при 25°C в пределах 3 мин при перемешивании, с получением таким образом дисперсии; где указанная дисперсия проходит через ситовую сетку с номинальным размером ячеек 710 мкм. Настоящее изобретение также относится к применению мизопростола или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления фармацевтической композиции для обеспечения созревания шейки матки или стимулирования родов, где указанная фармацевтическая композиция содержит от 0,5 до 50 мкг мизопростола или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли.

---

**B1**

**039069**

**039069**

**B1**

Настоящее изобретение относится к способу обеспечения созревания шейки матки или стимулирования родов, включающему подъязычное или пероральное введение фармацевтического препарата, содержащего мизопростол или его фармацевтически приемлемую соль. В частности, изобретение относится к способу, где указанный фармацевтический препарат представляет собой диспергируемую таблетку, содержащую мизопростол или его фармацевтически приемлемую соль, предлагающую альтернативные пути введения. Таблетка особенно подходит для применения в акушерстве, таком как созревание шейки матки или стимулирование родов. Также настоящее изобретение относится к применению мизопростола или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления фармацевтической композиции для обеспечения созревания шейки матки или стимулирования родов.

#### **Область техники**

Простагландины (PGs) связывают с началом родов у женщин. Встречающиеся в природе PGs представляют собой мощные стимуляторы сокращений человеческой матки на любой стадии беременности и также вызывают созревание шейки матки.

Стимулирование родов определено как процесс искусственного стимулирования матки для начала родов. Оно может быть осуществлено путем введения беременной женщине окситоцина или простагландинов. Стимулирование родов является одной из наиболее частых процедур у беременных женщин.

Cytotec и Misofag являются имеющимися в продаже продуктами мизопростола, которые содержат агент пролонгированного высвобождения, гидрогенизированное касторовое масло.

В международной заявке на патент WO 2006/125450 A1 упомянута возможность перорального, подъязычного, ректального или вагинального введения мизопростола, применяемого в акушерской практике для контроля послеродового и послеабортного кровотечения и стимулирования родов или аборта. В этой заявке не раскрыта фармацевтическая лекарственная форма, подходящая для упомянутых форм введения.

Международная заявка на патент WO 2006/133048 A2 относится к фармацевтическому гелю контролируемого высвобождения для вагинального введения, содержащему мизопростол, производное целлюлозы и полиол, где гель представляет собой по существу неводный гель, который образует гидрогель при помещении в вагинальный путь.

Международная заявка на патент WO 2014/016394 A1 относится к применению мизопростола для стимулирования родов у беременных женщин, и в частности к применению устройства замедленной доставки или вкладыша, содержащего 200 мкг мизопростола, для интравагинального применения.

В международной заявке на патент WO 2007/035953 раскрыты вагинальные таблетки, содержащие мизопростол. Раскрыты таблетки содержат 100 мкг мизопростола. Раскрыты предполагаемая вагинальная таблетка немедленного высвобождения и вагинальная таблетка замедленного высвобождения, где предполагаемая вагинальная таблетка немедленного высвобождения описана как прилипающая к наклоненной стеклянной пластине будучи помещенной на капли воды. Воплощения таблеток предполагают прилипание к эпителиальной мембране. Вагинальные таблетки содержат лактозы моногидрат, гидроксипропилметилцеллюлозу, кукурузный крахмал и стеарат магния. Вагинальные таблетки изготавливаются способом, включающим влажное гранулирование с последующей сушкой в кипящем слое. Раскрытые показания включают созревание шейки матки и сокращения матки, но не человеческие роды.

#### **Краткое изложение сущности изобретения**

Известные препараты мизопростола для стимулирования родов включают по меньшей мере один агент пролонгированного высвобождения и/или предназначены для замедленной доставки. В частности, существующие продукты мизопростола для вагинального применения содержат агент пролонгированного высвобождения, такой как гидрогенизированное касторовое масло, и/или предполагается, что они прилипают к вагинальному пути субъекта.

Также ни один из продуктов мизопростола для перорального или подъязычного применения еще не был одобрен контролирующими органами для стимулирования родов.

Существует необходимость в продукте мизопростола, который разработан и для подъязычного, и для перорального введения, поскольку методические указания на национальном уровне, а также на уровне индивидуальной больницы могут предполагать применение мизопростола через любой из этих путей введения.

Эти и другие потребности удовлетворяются аспектами и воплощениями настоящего изобретения.

Согласно одному из аспектов настоящее изобретение относится к способу обеспечения созревания шейки матки или стимулирования родов, включающему подъязычное или пероральное введение фармацевтической композиции, содержащей мизопростол или его фармацевтически приемлемую соль, где указанная фармацевтическая композиция содержит от 0,5 до 50 мкг мизопростола или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли и где указанная фармацевтическая композиция представляет собой диспергируемую таблетку, которая распадается в 100 мл воды при 25°C в пределах 3 мин при перемешивании, с получением таким образом дисперсии; где указанная дисперсия проходит через ситовую сетку с номинальным размером ячеек 710 мкм.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению мизопростола или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления фармацевтической композиции для обеспечения

созревания шейки матки или стимулирования родов,

где указанная фармацевтическая композиция содержит от 0,5 до 50 мкг мизопростола или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли,

где указанная фармацевтическая композиция предназначена для подъязычного или перорального введения

и где указанная фармацевтическая композиция представляет собой диспергируемую таблетку, которая распадается в 100 мл воды при 25°C в пределах 3 мин при перемешивании, с получением таким образом дисперсии; где указанная дисперсия проходит через ситовую сетку с номинальным размером ячеек 710 мкм.

ВОЗ рекомендует, чтобы всем рожаящим женщинам были предложены утеротоники, предпочтительно окситоцин, в ходе третьей стадии родов для предупреждения ПРК (послеродового кровотечения). К сожалению, окситоцин требует хранения в холодильнике, стерильного оборудования и обученного персонала, так что рутинное применение окситоцина в обстановке с низкими ресурсами может быть затруднительным. Мизопростол обладает несколькими преимуществами по сравнению с окситоцином в том, что он может быть изготовлен в виде таблетки; он является стабильным при температуре окружающего помещения, широко доступен и менее дорог. Также введение мизопростола не требует каких-либо специальных навыков, оборудования или учреждений. В соответствии с этим ВОЗ рекомендует применение альтернатив окситоцину, таких как мизопростол, в случаях, когда окситоцин не доступен, профессиональный акушер отсутствует или пациент не реагирует на окситоцин. Таким образом, в местах, где географические, финансовые и инфраструктурные ограничения препятствуют введению окситоцина, мизопростол потенциально может оказывать значительное влияние на частоту осложнений у матерей и уровень смертности.

Быстрое распознавание чрезмерного кровотечения после родов является важнейшим фактором в лечении ПРК. Здоровая женщина может потерять до 10-15% объема ее крови без снижения кровяного давления. К моменту, когда кровяное давление ощутимо падает, пациентка зачастую теряет по меньшей мере 30% объема ее крови. Таким образом, руководство показателями жизненно важных функций для начала лечения или оценки тяжести кровотечения может вводить в заблуждение и может вызывать неуместную задержку начала подходящего лечения.

Существует потребность в продукте мизопростола, который может обеспечить стабильную дозу вне зависимости от пути введения, такого как вагинальный, пероральный или подъязычный.

Подъязычное введение связано с быстрой абсорбцией и высокими пиковыми значениями по сравнению с пероральным путем введения. Это в дальнейшем приводит к ускорению начала сокращений матки, а также уменьшенными изменениями абсорбции, что облегчает введение вследствие более замедленных эффектов по сравнению с другими путями введения.

Однако более быстрая абсорбция и более высокие пиковые значения после подъязычного введения могут приводить к повышенным желудочно-кишечным побочным эффектам. Таким образом, когда лечение утеротониками используют превентивным образом и поэтому не требуется быстрого начала действия, другие пути введения могут оказаться предпочтительными. Например, пероральный, ректальный или вагинальный пути введения могут до некоторой степени снизить степень побочных эффектов. В соответствии с этим ВОЗ рекомендует, чтобы в вышеупомянутых случаях, когда применение окситоцина невозможно для предупреждения ПРК, перорально вводимый мизопростол может быть использован в качестве альтернативы.

Вагинальный или ректальный пути введения кажутся предпочтительными, в особенности в тех случаях, когда пациент страдает от рвоты или находится под анестезией и поэтому не способен принять пероральное лекарственное средство.

По вышеупомянутым причинам существует очевидная необходимость в продукте мизопростола, который разработан и для подъязычного и для других путей введения, таких как пероральный, ректальный или вагинальный пути введения. Это может обеспечить такие преимущества как значительное увеличение легкости введения людьми, которые не являются медицинскими специалистами, и/или обеспечить гибкость и непрерывные корректировки в ходе лечения мизопростолом согласно индивидуальному случаю.

#### **Подробное описание изобретения**

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция, содержащая мизопростол или его фармацевтически приемлемую соль, обеспечивает форму введения, выбранную из подъязычного и перорального введения.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция обеспечивает подъязычное введение.

Подъязычное (сублингвальное, сокращенно SL) введение, от латинского "под языком", относится к фармакологическому пути введения, посредством которого лекарственные средства диффундируют в кровь через ткани под языком.

Когда химическое вещество приходит в контакт с мембраной слизистой под языком, оно диффундирует сквозь нее. Так как соединительная ткань под эпителием содержит множество капилляров, вещество

диффундирует в них и попадает в венозное кровообращение. Напротив, вещества, абсорбированные в кишечнике, подвергаются "пресистемному метаболизму" в печени перед попаданием в общий кровоток.

Подъязычное введение имеет определенные преимущества по сравнению с пероральным введением. Так как при таком введении осуществляется непосредственное попадание в кровоток, часто оно является более быстрым и гарантирует, что вещество будет подвергнуто риску разложения только ферментами слюны перед попаданием в кровоток, в то время как перорально вводимые лекарственные средства должны вынести прохождение через неблагоприятную окружающую среду желудочно-кишечного тракта, где есть риск их разложения или желудочной кислотой, или желчью, или многочисленными содержащимися там ферментами, такими как моноаминоксидаза (MAO). Кроме того, после абсорбции из желудочно-кишечного тракта такие лекарственные средства должны пройти печень, где они могут быть значительно изменены; это известно как эффект первого прохождения метаболизма лекарственных средств. Вследствие пищеварительной активности желудка и кишечника и растворимости в желудочно-кишечном тракте, пероральный путь является неподходящим для определенных веществ.

В фармакокинетическом исследовании на беременных женщинах, которые предполагали завершать свою беременность до срока 12 недель, изучали уровни плазмы после введения 400 мкг мизопростола (Tang O.S., Schweer H., Seyberth H.W., Lee S.W., Ho P.C.; Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. Hum Reprod 2002 Feb; 17(2):332-6). Подъязычное введение обеспечивало более высокий пик концентрации плазмы мизопростола, чем пероральное и вагинальное, и пероральное введение обеспечивало более высокий пик, чем вагинальное введение. Межсубъектная вариативность в % при пиковой концентрации была меньше после подъязычного пути введения, чем для перорального и вагинального применения, и межсубъектная вариативность в % при пиковой концентрации для перорального пути введения была меньше, чем для вагинального применения. Более низкая межсубъектная вариативность обеспечивает введение более точной дозировки, обеспечивая меньшее количество побочных эффектов и улучшенную эффективность.

Хотя все это указывало на использование подъязычного пути введения, подъязычный продукт мизопростола не был успешно изготовлен до настоящего изобретения. Подъязычное введение, по-видимому, предложило бы более быстрое эффективное введение мизопростола. Оно, вероятно, обеспечивает лучшую эффективность и вызывает меньше побочных эффектов, так как корректировка дозировки становится легче.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция обеспечивает любую форму введения, выбранную из подъязычного и перорального введения.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция подходит для созревания шейки матки или стимулирования родов при введении субъекту.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция обеспечивает средний конечный период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) менее чем 0,60; предпочтительно менее чем 0,55; более предпочтительно менее чем 0,50; предпочтительно менее чем 0,45 ч.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция обеспечивает среднюю длительность от стимулирования до родов менее чем 25; предпочтительно менее чем 24; более предпочтительно менее чем 23; предпочтительно менее чем 22; более предпочтительно менее чем 21; предпочтительно менее чем 20; более предпочтительно менее чем 19; предпочтительно менее чем 18 ч.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция, содержащая мизопропростол или его фармацевтически приемлемую соль, предназначена для использования в акушерстве.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция обеспечивает любую форму введения, выбранную из подъязычного и перорального введения.

Продукты мизопростола из предшествующего уровня техники предназначены для введения во влагалище на более длительный период времени, что неизбежно несет риск выпадения. Вследствие того, что настоящей композиции требуется очень небольшое количество жидкости, она, по-видимому, является подходящей для вагинальной среды.

Предложение продукта, который объединяет пероральное, подъязычное и вагинальное введение, осложнено тем фактом, что пероральное введение должно принимать во внимание изменяющиеся условия pH в желудочно-кишечном тракте в зависимости от места и времени введения.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция содержит мизопропростол или его фармацевтически приемлемую соль, которые представляют собой единственный активный ингредиент. Разумеется, согласно этому воплощению могут присутствовать другие неактивные ингредиенты, т.е. эксципиенты.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где

фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель, содержащий сшитый PVP (поливинилпирролидон), предпочтительно кросповидон. Согласно предпочтительному воплощению разрыхлитель представляет собой суперразрыхлитель.

Сшитую форму PVP используют в качестве разрыхлителя в фармацевтических таблетках. Поливинилпирролидон (поливинил полипирролидон, PVPP, кросповидон, кросполивидон или E1202) представляет собой сильно сшитую модификацию поливинилпирролидона (PVP), что делает ее нерастворимой в воде, хотя она все равно абсорбирует воду и быстро набухает, создавая силу набухания. Это свойство делает его полезным в качестве разрыхлителя в таблетках.

Кросповидон может обеспечивать быструю распадаемость во рту и является особенно предпочтительным для фармацевтической композиции по изобретению для буккального или подъязычного введения.

Разрыхлители представляют собой вещества, обычно включаемые в таблетированные препараты для способствования разрушению спрессованной массы при помещении ее в жидкую среду. Они способствуют проникновению влаги и диспергированию матрицы таблетки. В последние годы было разработано несколько новых разрыхлителей, известных как "суперразрыхлители". Эти новые вещества являются более эффективными при более низких концентрациях с большей эффективностью распадаемости и механической прочностью. При контакте с водой суперразрыхлители набухают, гидратируются, меняют объем или форму и придают разрушающее изменение таблетке. Эффективные суперразрыхлители обеспечивают улучшенную прессуемость, совместимость и оказывают небольшое отрицательное влияние на механическую прочность препаратов. Общедоступные суперразрыхлители наряду с их коммерческими товарными знаками кратко описаны в данном документе.

Модифицированные крахмалы: натрия крахмалгликолят, который представляет собой натриевую соль карбоксиметилового простого эфира крахмала. Он обычно является эффективным в концентрации 2-8%. Он может поглощать воду в количестве, более чем в 20 раз превышающем его массу, и обусловленная этим высокая способность к набуханию в комбинации с быстрым захватом воды объясняет его высокую скорость распадаемости и эффективность. Он доступен в виде различных марок, т.е. тип А, В и С, которые отличаются рН, вязкостью и содержанием натрия.

Модифицированные целлюлозы, карбоксиметилцеллюлоза и ее производные (кроскармеллоза натрия): сшитая натрия карбоксиметилцеллюлоза представляет собой белый сыпучий порошок с высокой способностью к абсорбции. Он имеет высокую способность к набуханию и, таким образом, обеспечивает быструю распадаемость и растворение лекарственного средства при небольших количествах. Он также обладает исключительной способностью впитывать воду, и его сшитая химическая структура создает нерастворимый гидрофильный высоко абсорбирующий материал, что приводит к отличным свойствам набухания. Его обычно рекомендуемая концентрация составляет 0,5-2,0%, которая может быть использована вплоть до 5,0% L-НПС (низко замещенная гидроксипропилцеллюлоза). Она нерастворима в воде, быстро набухает, и ее обычно применяют в диапазоне 1-5%. Марки LH-11 и LH-21 демонстрируют наибольшую степень набухания.

Сшитый поливинилпирролидон представляет собой полностью нерастворимый в воде полимер. Он быстро диспергируется и набухает в воде, но не желируется даже после продолжительного воздействия. Скорость набухания является наибольшей среди всех суперразрыхлителей и обычно является эффективной при 1-3%. Он действует путем впитывания, набухания и возможно некоторого деформационного восстановления. Полимер обладает небольшим распределением по размеру частиц, что придает гладкую консистенцию для быстрого растворения.

Соевый полисахарид представляет собой природный суперразрыхлитель, который не содержит крахмал или сахар, поэтому может быть использован в пищевых продуктах. Сшитая альгиновая кислота является нерастворимой в воде и распадается посредством набухания или капиллярных сил. Она представляет собой гидрофильное коллоидное вещество, которое обладает высокой сорбционной способностью. Она также доступна в виде солей натрия и калия. Геллановая камедь представляет собой анионный полисахарид из линейных тетрасахаридов, полученный из *Pseudomonas elodea*, имеющий хорошие свойства суперразрыхлителя, сходные с модифицированным крахмалом и целлюлозами. Ксантановая камедь, полученная из *Xanthomonas campestris*, официально представлена в Фармакопее США, имеет высокую гидрофильность и низкую тенденцию к желированию. Она имеет низкую растворимость в воде и значительные свойства набухания для быстрой распадаемости. Силикат кальция представляет собой высокопористый легкий суперразрыхлитель, который действует за счет капиллярных сил. Ионообменная смола INDION 414 используется в качестве суперразрыхлителя.

Суперразрыхлители, такие как природные или синтетические суперразрыхлители, могут быть использованы для настоящих фармацевтических композиций. Природные суперразрыхлители, использованные в препаратах, включают, но не ограничиваются этим, группу, состоящую из камеди *Cassia fistula*, *Lepidium sativum*, камеди *Locust Bean*, слизи, порошка семян *Plantago ovate*, порошка шелухи *Plantago ovata* и обработанного агара. Синтетические суперразрыхлители, используемые в препаратах, включают, но не ограничиваются этим, группу, состоящую из кросповидона, натрия крахмалгликолята, кроскармеллозы натрия (*Ac-Di-Sol*), коллидона CL, В-циклодекстрина и лимонной кислоты и бикарбоната натрия.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где

фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере два разрыхлителя.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где по меньшей мере один из указанных по меньшей мере двух разрыхлителей представляет собой сшитую карбоксиметилцеллюлозу, предпочтительно кроскармеллозу натрия.

Подходящий разрыхлитель представляет собой модифицированную целлюлозу, предпочтительно модифицированную карбоксиметилцеллюлозу, более предпочтительно сшитый полимер карбоксиметилцеллюлозы, предпочтительно кроскармеллозу. Кроскармеллоза натрия представляет собой внутренне-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия для применения в качестве суперразрыхлителя в фармацевтических препаратах. Сшивка снижает растворимость в воде, при этом все же позволяя веществу набухать (как губка) и абсорбировать количество воды, многократно превышающее собственную массу. В результате оно обеспечивает превосходные характеристики растворения и распадаемости, что, таким образом, улучшает последующую биодоступность композиций путем приведения активных ингредиентов в лучший контакт с жидкостями организма.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где указанные по меньшей мере два разрыхлителя задействуют различные механизмы распадаемости. Выражение "различные механизмы" также включает случай частичного совпадения между различными механизмами.

Агенты для улучшения распадаемости могут быть классифицированы по механизму распадаемости, как указано ниже.

Разрыхлители, классифицированные по механизму распадаемости			
Механизм		Способ	Примеры
распадаемости			разрыхлителей
I.	I.	Частицы разрыхлителя	Кроскармеллоза
Набухание		набухают при гидратации.	натрия
		Давление набухания	
		разрушает взаимодействие	
		между другими частицами.	Крахмал
			Полипластон XL 10
II.	II.	Облегчают проникновение	Кроскармеллоза
Пористость и		жидкости в таблетку.	натрия
капиллярные силы			
(капиллярность)			Полипластон XL 10
III.	III.	Электрические	
Распадающиеся		отталкивающие силы между	
частицы/силы		частицами возникают при	
отталкивания частиц		гидратации.	
IV.	IV.	Прессование таблеток	Крахмал
Деформация		деформирует частицы, при	
		контакте с водой частицы	
		возвращаются к их	Полипластон XL 10

исходному размеру.

V.	V.	Внутри таблетки кислота и основание реагируют с высвобождением CO <sub>2</sub> , создавая давление, которое разрушает таблетку на части.
Химическая реакция (кислотно-основная реакция)		Сильно чувствительна к влажности и температуре.
VI.	VI.	Ферменты, присутствующие в организме, разрушают связующий агент таблетки.
Ферментативная реакция		

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где указанные по меньшей мере два разрыхлителя задействуют механизмы распадаемости, включающие набухание, пористость и капиллярное действие, и деформацию. Другими словами, предпочтительно все из механизмов I (набухание), II (капиллярные силы) и IV (деформация) охвачены указанными по меньшей мере двумя разрыхлителями.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где указанные по меньшей мере два разрыхлителя представляют собой суперразрыхлители.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель, который представляет собой крахмал, предпочтительно кукурузный крахмал.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один суперразрыхлитель.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция содержит эксципиент, выбранный из группы, состоящей из кукурузного крахмала (также известного как маисовый крахмал), картофельный крахмал, гороховый крахмал, рисовый крахмал, тапиоковый крахмал (также известный как кассавовый или маниоковый крахмал), пшеничный крахмал и модифицированный крахмал.

Ранее картофельный крахмал часто использовали в качестве разрыхлителя. В последнее время более популярным стало использование так называемых суперразрыхлителей, таких как кросповидон, кроскармеллоза натрия и натрия крахмалгликолят.

Кукурузный крахмал имеет недостаток в том, что таблетки, содержащие кукурузный крахмал, оказываются гигроскопичными и потому нестабильными. Было неожиданно обнаружено, что крахмал, в частности кукурузный крахмал, является особенно предпочтительным для решения задач настоящего изобретения. Особенно предпочтительно, если крахмал объединен с другим разрыхлителем, предпочтительно по меньшей мере одним суперразрыхлителем, более предпочтительно по меньшей мере двумя суперразрыхлителями.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция содержит кукурузный крахмал.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель в количестве 1-50%, предпочтительно 2-30%, более предпочтительно 3-25%, предпочтительно 5-20%, более предпочтительно 6-15%, предпочтительно 8-12%, более предпочтительно примерно 10%.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция содержит суперразрыхлитель в количестве 1-50%, предпочтительно 2-30%, более предпочтительно 3-25%, предпочтительно 5-20%, более предпочтительно 6-15%, предпочтительно 8-12%, более предпочтительно примерно 10%.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция содержит кроскармеллозу натрия в количестве 1-50%, предпочтительно 2-30%, более предпочтительно 3-25%, предпочтительно 5-20%, более предпочтительно 6-15%, предпочтительно 8-12%, более предпочтительно примерно 10%.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция содержит кросповидон в количестве 1-50%, предпочтительно 2-30%, более предпочтительно 3-25%, предпочтительно 5-20%, более предпочтительно 6-15%, предпочтительно 8-

12%, более предпочтительно примерно 10%.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция содержит крахмал в количестве 1-50%, предпочтительно 2-30%, более предпочтительно 3-25%, предпочтительно 5-20%, более предпочтительно 6-15%, предпочтительно 8-12%, более предпочтительно примерно 10%.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция содержит кукурузный крахмал в количестве 1-50%, предпочтительно 2-30%, более предпочтительно 3-25%, предпочтительно 5-20%, более предпочтительно 6-15%, предпочтительно 8-12%, более предпочтительно примерно 10%.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция содержит микрокристаллическую целлюлозу в количестве 1-99%, предпочтительно 5-98%, более предпочтительно 10-97%, предпочтительно 20-95%, более предпочтительно 30-90%, предпочтительно 40-85%, более предпочтительно 50-80%, предпочтительно 60-75%, более предпочтительно примерно 70%.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция содержит агент, препятствующий слеживанию и комкованию, в количестве 0,1-10%, предпочтительно 0,2-5%, более предпочтительно 0,3-4%, предпочтительно 0,5-3%, более предпочтительно 0,8-2%, предпочтительно примерно 1%.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где указанный агент, препятствующий слеживанию и комкованию, представляет собой коллоидный диоксид кремния.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция имеет содержание мизопростола или его фармацевтически приемлемой соли, выбранное из 0,5-1000, 1-500, 2,5-250, 5-100, 10-50, 20-30 и 25 мкг. В случае фармацевтически приемлемой соли количество предпочтительно является эквивалентным количеству мизопростола, выбранному из 0,5-1000, 1-500, 2,5-250, 5-100, 10-50, 20-30 и примерно 25 мкг.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция имеет содержание мизопростола или его фармацевтически приемлемой соли, выбранное из 0,001-2,0 мг; 0,002-1,5 мг; 0,0025-1,2 мг; 0,005-1,0 мг; 0,007-0,9 мг; 0,01-0,8 мг; 0,020-0,7 мг; 0,025-0,6 мг; 0,05-0,5 мг; 0,075-0,4 мг; 0,09-0,3 мг; и 0,1-0,2 мг.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция имеет содержание мизопростола или его фармацевтически приемлемой соли, составляющее 0,2 мг или более чем 0,2 мг.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция имеет содержание мизопростола или его фармацевтически приемлемой соли, выбранное из 0,005-2%; 0,01-1%; 0,02-0,5%; и 0,024-0,25% по массе от массы фармацевтической композиции.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция имеет содержание мизопростола или его фармацевтически приемлемой соли, выбранное из менее чем 2%; менее чем 1%; менее чем 0,7%; менее чем 0,5%; менее чем 0,3% и менее чем 0,2% по массе от массы фармацевтической композиции.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку с риской. Риска также может быть известна как насечка.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где указанная риска обеспечивает частичное дозирование. Предпочтительно указанная риска обеспечивает частичное дозирование с получением подходящей дозировки активного ингредиента.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где указанная риска обеспечивает частичную дозировку  $\frac{1}{2}$  или  $\frac{1}{4}$  общей дозировки указанной фармацевтической композиции. Таблетка, обеспечивающая частичную дозировку, обеспечивает гибкость дозы. Предпочтительно таблетки являются подходящими для введения половины дозы или четверти дозы путем деления.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция имеет время распадаемости не более чем 15 мин, предпочтительно менее чем 15 мин, более предпочтительно менее чем 10 мин, предпочтительно менее чем 5 мин, более предпочтительно менее чем 3 мин, предпочтительно менее чем 2 мин, более предпочтительно менее чем 1 мин, предпочтительно менее чем 45 с, более предпочтительно менее чем 30 с, предпочтительно менее чем 25 с, более предпочтительно менее чем 20 с, предпочтительно менее чем 19 с, более предпочтительно менее чем 18 с, предпочтительно менее чем 17 с, более предпочтительно менее чем 16 с, предпочтительно менее чем 15 с, более предпочтительно менее чем 10 с, предпочтительно менее чем 9 с, более предпочтительно менее чем 8 с, предпочтительно менее чем 7 с, более предпочтительно менее чем 6 с.

Время распадаемости предпочтительно измеряют с использованием аппарата для распадаемости А

согласно Европейской Фармакопее 8.0, помещая одну таблетку в каждую из 6 трубок корзины без диска. Аппарат функционирует с использованием водной среды в качестве жидкости погружения, поддерживаемой при  $37\pm 2^\circ\text{C}$ .

Короткое время распадаемости не только допускает подъязычное введение, но неожиданно допускает вагинальное введение без необходимости агента пролонгированного высвобождения и/или прилипания к вагинальному пути. Несколько капель воды, например примерно десять капель или менее, являются достаточными для распадаемости композиций по настоящему изобретению. Таким образом, возможным является и подъязычное, и вагинальное введение.

Доставка быстро растворимого лекарственного средства обеспечивает несколько преимуществ, включающих улучшенную комплаентность пациента, легкость проглатывания, отсутствие необходимости в воде и точность дозировки (Walid Habib, Raj Khankari, and John Hontz, "Fast-Dissolve Drug Delivery Systems", *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 17(1):61-72(2000)).

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где указанное время распадаемости измеряют в начале после изготовления, предпочтительно через 3 месяца после изготовления, более предпочтительно через 6 месяцев после изготовления, предпочтительно через 9 месяцев после изготовления, более предпочтительно через 12 месяцев после изготовления, предпочтительно через 18 месяцев после изготовления, более предпочтительно через 24 месяца после изготовления.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция обеспечивает диспергирование одной или более указанных фармацевтических композиций в 100 мл воды при  $25^\circ\text{C}$  в пределах 15 мин, предпочтительно в пределах 10 мин, более предпочтительно в пределах 5 мин, предпочтительно в пределах 3 мин, более предпочтительно в пределах 2 мин, предпочтительно в пределах 1 минуты после перемешивания с получением, таким образом, дисперсии; где указанная дисперсия проходит через ситовую сетку с номинальным размером ячеек 710 мкм. Предпочтительно дисперсия проходит через ситовую сетку, не оставляя какого-либо осадка, например определенного путем визуального осмотра.

Согласно одному из воплощений дисперсионные тесты осуществляют с шестью (6) образцами и используют среднее значение измеренных времен дисперсии.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция обеспечивает диспергирование одной или более указанных фармацевтических композиций в 100 мл воды при  $25^\circ\text{C}$  в пределах 1 мин, предпочтительно менее чем 45 с, более предпочтительно менее чем 30 с, предпочтительно менее чем 25 с, более предпочтительно менее чем 20 с, предпочтительно менее чем 19 с, более предпочтительно менее чем 18 с, предпочтительно менее чем 17 с, более предпочтительно менее чем 16 с, предпочтительно менее чем 15 с, более предпочтительно менее чем 10 с, предпочтительно менее чем 9 с, более предпочтительно менее чем 8 с, предпочтительно менее чем 7 с, более предпочтительно менее чем 6 с при перемешивании, с получением, таким образом, дисперсии; где указанная дисперсия проходит сквозь ситовую сетку с номинальным размером ячеек 710 мкм.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция обеспечивает диспергирование одной или более указанных фармацевтических композиций в 100 мл воды при  $25^\circ\text{C}$  в пределах 15 мин, предпочтительно в пределах 10 мин, более предпочтительно в пределах 5 мин, предпочтительно в пределах 3 мин, более предпочтительно в пределах 2 мин, предпочтительно в пределах 1 мин, по существу без перемешивания, с получением, таким образом, дисперсии; где указанная дисперсия проходит через ситовую сетку с номинальным размером ячеек 710 мкм. Выражение "по существу без перемешивания" означает, что фармацевтическая композиция обеспечивает дисперсию спонтанно при контакте с водой без необходимости перемешивания, встряхивания или другой формы смешивания или перемешивания вплоть до скорости 1 об/мин.

Согласно одному из воплощений изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция или таблетка обеспечивает полное диспергирование одной или более фармацевтических композиций или таблеток, содержащих всего по меньшей мере 100 мкг мизопростола или его фармацевтически приемлемой соли, в 100 мл воды при  $25^\circ\text{C}$  при перемешивании, с получением, таким образом, дисперсии; где указанная дисперсия проходит через ситовую сетку с номинальным размером ячеек 710 мкм. Согласно воплощениям термин "полное диспергирование" включает случай, когда по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 95%, предпочтительно по меньшей мере 98%, более предпочтительно 99%, предпочтительно 100% мизопростола или его фармацевтически приемлемой соли диспергировано или растворено.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

Согласно одному из воплощений изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция представляет собой диспергируемую таблетку. Выражение "диспергируемая таблетка" относится к таблетке, которая может быть диспергирована в воде перед введением, обеспечивая гомогенную дисперсию. Диспергируемые таблетки распадаются в пределах 3 мин с использованием воды при  $15-25^\circ\text{C}$ . Тонкость дисперсии должна соответствовать тесту, включающему помещение 2 таблеток в 100 мл воды и перемешивание до полного диспергирования. Получена гомогенная дисперсия, ко-

торая проходит через ситовую сетку с номинальным размером ячеек 710 мкм.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция представляет собой диспергируемую таблетку, которая может быть диспергирована в воде перед введением с получением гомогенной дисперсии; где указанная диспергируемая таблетка распадается в пределах 3 мин с использованием воды при 15-25°C с образованием дисперсии; где дисперсность указанной дисперсии соответствует тесту, включающему помещение 2 таблеток в 100 мл воды и перемешивание до полного диспергирования с получением предпочтительно гомогенной дисперсии, которая проходит через ситовую сетку с номинальным размером ячеек 710 мкм.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция представляет собой диспергируемую таблетку, которая может быть диспергирована в воде перед введением с получением гомогенной дисперсии; где указанная диспергируемая таблетка распадается в пределах 3 мин с использованием воды 20°C с образованием дисперсии; где дисперсность указанной дисперсии соответствует тесту, включающему помещение 2 таблеток в 100 мл воды и перемешивание до полного диспергирования с получением предпочтительно гомогенной дисперсии, которая проходит через ситовую сетку с номинальным размером ячеек 900 мкм, предпочтительно 600 мкм, более предпочтительно 400 мкм.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, диспергируемую в полости рта.

Таблетка, диспергируемая в полости рта, или перорально распадающаяся таблетка (ODT) предназначена для растворения на языке, а не проглатывания целиком. ODT может быть использована для пациентов, которые испытывают дисфагию (затруднение при глотании). Дополнительной причиной использования ODT является удобство таблетки, которую можно принять без воды.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку немедленного высвобождения.

Термин "фармацевтический препарат немедленного высвобождения" включает любой препарат, где скорость высвобождения лекарственного средства из препарата и/или абсорбция лекарственного средства ни ощутимо, ни умышленно не задерживается галеновыми манипуляциями. Таким образом, термин исключает препараты, которые приспособлены для обеспечения "модифицированного", "контролируемого", "продленного", "замедленного", "продленного" или "отложенного" высвобождения лекарственного средства. В этом контексте термин "высвобождение" включает выделение (или попадание) лекарственного средства из препарата в желудочно-кишечный тракт, в ткани тела и/или в системное кровообращение.

Согласно предпочтительному воплощению настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку немедленного высвобождения, для применения в акушерстве.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция не содержит каких-либо агентов пролонгированного высвобождения. Примеры агентов пролонгированного высвобождения включают гидрогенизированное касторовое масло и гидрогенизированное растительное масло.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит покрытие. Хотя предпочтительное воплощение представляет собой таблетку без покрытия, другой альтернативой является таблетка, имеющая покрытие, например, для увеличения стабильности при хранении. Предпочтительно указанное покрытие не препятствует или по существу не влияет на способность диспергироваться.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу или применению, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один эксципиент, предпочтительно выбранный из разбавителей, разрыхлителей, связующих веществ, скользящих веществ, смазывающих веществ и покрытий.

Эксципиент обычно представляет собой фармакологически неактивное вещество. Примеры включают, но не ограничиваются этим, разбавители, агенты для улучшения распадаемости, связующие вещества, скользящие вещества, смазывающие вещества и покрытия. Другие примеры подходящих эксципиентов могут быть найдены в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7<sup>th</sup> Ed. by Rowe, Raymond C. et al., Pharmaceutical Press, London.

Разбавители представляют собой неактивные ингредиенты, которые добавляют к таблеткам и капсулам в дополнение к активному лекарственному средству. Некоторые очень распространенные разбавители в таблетках включают крахмал, производные целлюлозы и стеарат магния (также смазывающее вещество). Разбавители заполняют размер таблетки или капсулы, делая ее осуществимой для изготовления и удобной для использования потребителем. Путем увеличения сыпучего объема разбавители обеспечивают подходящий объем для конечного продукта, чтобы пациенту было удобно с ним обращаться. Подходящий разбавитель должен быть инертным, совместимым с другими компонентами препарата, негигроскопичным, относительно дешевым, способным к уплотнению и предпочтительно безвкусным или с приятным вкусом. Растительная целлюлоза (чистый растительный разбавитель) представляет собой

популярный разбавитель в таблетках или твердых желатиновых капсулах. Двухосновный фосфат кальция представляет собой другой популярный разбавитель для таблеток. Разные растительные жиры и масла могут быть использованы в мягких желатиновых капсулах. Другие примеры разбавителей включают лактозу, сахарозу, глюкозу, маннит, сорбит, карбонат кальция и стеарат магния.

Разрыхлители могут расширяться и растворяться, будучи влажными, вызывая разрушение таблетки. Они обеспечивают быстрое разрушение таблетки на маленькие фрагменты при контакте с водой, что способствует ее растворению или диспергированию. Примеры разрыхлителей включают, но не ограничиваются этим: сшитые полимеры, такие как сшитый поливинилпирролидон (кросповидон) и сшитую натрия карбоксиметилцеллюлозу (кроскармеллозу натрия); и модифицированный крахмал натрия крахмалгликолят. Конкретные примеры также включают Indion 414, L-НПС и прежелатинизированный крахмал.

Связующие агенты удерживают ингредиенты в таблетке вместе. Связующие агенты обеспечивают формирование таблеток и гранул с требуемой механической прочностью и придают объем таблеткам. Примеры связующих агентов включают сахараиды и их производные: дисахарида, сахарозу, лактозу; полисахарида и их производные, такие как крахмалы, целлюлозу или модифицированную целлюлозу, такую как микрокристаллическую целлюлозу, и простые эфиры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлозу (НПС); сахароспирты, такие как ксилит, сорбит или мальтит; дополнительный белок: желатин; и синтетические полимеры: поливинилпирролидон (PVP), полиэтиленгликоль (PEG). Примеры включают желатин, целлюлозу, производные целлюлозы, поливинилпирролидон, крахмал, сахарозу и полиэтиленгликоль. Другие примеры включают целлюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон и полиэтиленгликоль.

Скользкие вещества используют для улучшения сыпучести порошка путем уменьшения трения между частицами и когезии. Их используют в комбинации со смазывающими веществами, так как они не обладают способностью уменьшать трение о стенки матрицы. Примеры включают пирогенный диоксид кремния, тальк и карбонат магния.

Смазывающие вещества представляют собой агенты, которые добавляют к таблетированным и капсулированным препаратам для улучшения определенных характеристик обработки. Среди прочего смазывающие вещества предотвращают комкование ингредиентов и прилипание к пуансонам для таблетирования или к машине для заполнения капсул (см. также: Miller TA et al., *Pharmaceutical tablet lubrication*, *Int J Pharm* 1988; 41: 1-19). Смазывающие вещества также обеспечивают, чтобы формирование и выталкивание таблетки могли происходить с низким трением между твердым веществом и стенкой матрицы. Примерами смазывающих веществ, используемых в таблетках или твердых желатиновых капсулах, являются обычные минералы, такие как тальк или диоксид кремния, и жиры, например растительный стеарин, стеарат магния или стеариновая кислота (см. также: Wang J et al., *Lubrication in tablet formulation*, *Eur J Pharm Biopharm* 2010 May; 75(1): 1-15).

Покрывания защищают ингредиенты от повреждения влажностью воздуха и делают большие или неприятного вкуса таблетки более легкими для проглатывания. Для большинства покрытых таблеток используют пленочное покрытие простым эфиром целлюлозы гидроксипропилметилцеллюлозой (HPMC), которое не содержит сахар и потенциальных аллергенов. Иногда используют другие материалы для покрытий, например синтетические полимеры, шеллак, кукурузный белок зеин или другие полисахарида. Конкретным примером является Opadry. Капсулы покрывают желатином.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу обеспечения созревания шейки матки или стимулирования родов, включающему введение фармацевтической композиции согласно изобретению. Предпочтительно фармацевтический препарат используют для человеческих субъектов женского пола.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу, где 25-50 мкг мизопростола или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально или подязычно каждые 2-4 ч.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к способу, где количество, выбранное из 0,1-2,0 мг; 0,15-1,5 мг; 0,2-1,0 мг; 0,4-0,8 мг; и 0,5-0,6 мг мизопростола, или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально или подязычно.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к применению мизопростола или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления фармацевтической композиции, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой таблетку и указанный способ включает стадию прессования.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к применению, где указанную таблетку изготавливают способом, включающим стадию смешивания с последующей стадией прямого прессования.

Согласно одному из воплощений настоящее изобретение относится к применению, где указанную таблетку изготавливают способом, включающим стадию смешивания мизопростола или его фармацевтически приемлемой соли в геометрической прогрессии по меньшей мере с одним эксципиентом. Термин "эксципиент" указывает на ингредиент, который не представляет собой активный фармацевтический ингредиент.

Все перечисленные источники включены посредством ссылки.

Сопровождающие графические материалы и примеры предоставлены для объяснения, а не для ограничения настоящего изобретения. Специалисту в данной области будет понятно, что аспекты, воплощения и пункты формулы изобретения по настоящему изобретению могут быть скомбинированы.

Если не указано иное, все процентные соотношения являются мас./мас. Если не указано иное, все измерения осуществляют в стандартных условиях (температура и давление окружающей среды).

### Примеры

Пример 1. Композиция по изобретению.

Следующие ингредиенты использовали для изготовления таблеток.

Ингредиент	мг/Таблетк а	Приписываемая функция
Мизопростол (в виде 1%-ной дисперсии в НРМС)	2,50	АРІ (активный фармацевтический ингредиент)
Микрокристаллическая Целлюлоза (РН112)	69,5	Связующее/Разбавитель/разрыхлитель
Крахмал простой (кукурузный крахмал)	10,0	Разбавитель/разрыхлитель
Кроскармеллоза Натрия (Ac-di-sol)	10,0	Суперразрыхлитель
Polyplasdone XL10 (Кросповидон)	10,0	Суперразрыхлитель
Коллоидный диоксид кремния	1,00	Улучшает свойства сыпучести
	103,0	

Мизопростол (в виде 1%-ной дисперсии в НРМС) обеспечивает 2,50 мг/100=25 мкг мизопростола на таблетку.

На фиг. 1 показана технологическая схема производственного процесса.

Ключевые стадии используемого процесса, который следует за процедурой из фиг. 1, описаны следующим образом.

Просеивание.

Мизопростол и другие эксципиенты проходят через сито 30#.

Смешивание в геометрической прогрессии.

Стадия 1: ручное смешивание 75 г мизопростола (в виде 1%-ной дисперсии в НРМС) с 75 г микрокристаллической целлюлозы РН 112.

Стадия 2: смешивание 150 смеси со стадии 1 со 150 г микрокристаллической целлюлозы РН 112.

Стадия 3: смешивание 300 г смеси со стадии 2 с 300 г микрокристаллической целлюлозы РН 112.

Стадия 4: смешивание 600 г смеси со стадии 3 с 600 г микрокристаллической целлюлозы РН 112.

Загрузка смеси со стадии 4 в главную чашу планетарного смесителя и смешивание в течение 15 мин.

Сухое смешивание.

Затем добавляют оставшееся количество смешанных ранее микрокристаллической целлюлозы РН 112, крахмала простого, кроскармеллозы натрия, Polyplasdone XL10 и коллоидного диоксида кремния и смешивают в течение 20 мин.

Прессование.

Прессование в машине для прессования (с использованием пуансона 7,5×4,5 мм) (см. также: Wang J et al., Lubrication in tablet formulation, Eur J Pharm Biopharm 2010 May; 75(1): 1-15 and Santos HMM et al.; Tablet Compression, Pharmaceutical Manufacturing Handbook 2008; 6.6: 1133-63).

Упаковка.

Выбирали систему упаковки/укупорки. Основываясь на предварительном исследовании компонентов лекарственной формы и исследований стабильности, мизопростол (1%-ная дисперсия в НРМС) явля-

ется гигроскопичным по природе и также подверженным разрушению в присутствии тепла, света и влажности. Таким образом, таблетка требует дополнительных мер предосторожности при упаковке для защиты лекарственного вещества от тепла, высокой влажности и света. На основании образца упаковка Alu/Alu является подходящей для этого продукта.

Пример 2. Время распадаемости.

Время распадаемости таблеток, изготовленных согласно примеру 1, измеряли в начале (сразу после изготовления), а также через несколько месяцев. Таблетки упаковывали в блистерные упаковки Alu-Alu, поддерживали при  $30 \pm 2^\circ\text{C}$  и относительной влажности (RH)  $65 \pm 5\%$ . Время распадаемости измеряли согласно Европейской Фармакопее 8.0 с использованием аппарата для распадаемости А, помещая одну таблетку в каждую из 6 трубок корзины без диска. Аппарат эксплуатировали с использованием водной среды в качестве иммерсионной жидкости, поддерживали при  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . После распадаемости таблеток корзину поднимали из жидкости, и все таблетки полностью распались.

Измеренные времена распадаемости представлены в таблице ниже.

	В начале	3-й месяц	6-ой месяц	9-й месяц	12-й месяц	18-й месяц
Время	4 секунды	5 секунд	5 секунд	5 секунд	6 секунд	5 секунд
распадаемости						

Было обнаружено, что таблетки обладают удовлетворительным временем распадаемости и стабильностью.

Пример 3. Сравнительный эксперимент I.

С целью сравнения таблетки по настоящему изобретению с таблеткой из предшествующего уровня техники, таблетку, изготовленную согласно примеру 1 ("таблетку А"), подвергали тесту из примера 4 из WO 2007/035954. Таблетку А сравнивали с доступной в продаже таблеткой мизопростола Cytotec.

Три капли воды помещали на стеклянную пластину. Таблетку помещали на капли воды. Затем пластину наклоняли на угол  $90^\circ$ . Таблетка А по настоящему изобретению немедленно начинала набухать и распадаться при контакте с водой. Когда пластину наклоняли, распавшаяся таблетка А скатывалась без прилипания к стеклянной пластине. Таблетка Cytotec демонстрировала намного большее прилипание к стеклянной пластине.

Вследствие короткого времени распадаемости таблетка А немедленно образует дисперсию при контакте с водой или водной средой. Следовательно, таблетка А не зависит от прилипания к вагинальному пути при введении.

Пример 4. Сравнительный эксперимент II. Распадаемость.

Таблетку по настоящему изобретению сравнивали с таблеткой из предшествующего уровня техники. Таблетку, изготовленную согласно примеру 1 ("таблетка А"), сравнивали с доступной в продаже таблеткой мизопростола Cytotec 0,2 мг. Каждую таблетку помещали в стакан с несколькими каплями воды. Делали фотографии по прошествии 3, 7 и 15 с. Между каждой фотографией стаканы слегка перемешивали путем вращения стаканов.

На фиг. 2А показаны таблетки перед тем, как их подвергали эксперименту по распадаемости. Таблетка А находится с левой стороны, Cytotec находится с правой стороны.

На фиг. 2В показаны таблетки через 3 с после помещения в стаканы с несколькими каплями воды.

На фиг. 2С показаны таблетки через 7 с после помещения в стаканы с несколькими каплями воды.

На фиг. 2D показаны таблетки через 15 с после помещения в стаканы с несколькими каплями воды.

Дисперсия образуется немедленно после приведения таблетки А в контакт с водой. Для Cytotec не образуется дисперсии, образуются большие хлопья, и таблетка Cytotec не является подходящей для подъязычного введения. Кроме того, при вагинальном введении необходимо, чтобы таблетка Cytotec оставалась в вагинальном пути в течение продолжительного времени.

Пример 5. Сравнительный эксперимент III. Тест на диспергируемость и ситовый тест.

Эксперименты осуществляли для определения того, являются ли таблетки по изобретению и таблетки из предшествующего уровня техники диспергируемыми таблетками. Таблетки, изготовленные согласно примеру 1 ("таблетка А"), содержащие 25 мкг мизопростола, сравнивали с доступными в продаже таблетками Cytotec, содержащими 0,2 мг мизопростола.

Тест на диспергируемость осуществляли с использованием воды при комнатной температуре. Две таблетки А смешивали со 100 мл воды (смесь I) и две таблетки Cytotec смешивали со 100 мл воды (смесь II), в обоих случаях при перемешивании в течение 180 с. Для таблетки А дисперсия образуется в пределах нескольких секунд. Для Cytotec не образуется дисперсии, таблетки распадаются медленно, и образуется суспензия. После прекращения перемешивания дисперсия, содержащая таблетку А, остается стабильной, в то время как осадок явно виден на дне суспензии, содержащей Cytotec.

Смеси выливали через ситовые сетки #20, #30, #40, #60, #80 и #100, имеющие отверстия 900, 600, 400, 250, 200 и 140 мкм. Для смеси II было необходимо продолжать перемешивание вплоть до момента перед выливанием, чтобы убедиться, что по существу вся смесь была вылита через сито. Ситуация была иной для смеси I, которая образовывала стабильную дисперсию.

Смесь I проходила через сита #20, #30, #40, не оставляя какого-либо следа осадка, в то время как небольшое количество осадка было видно на сите #60. По меньшей мере 90% осадка наблюдалось на ситах #80 и #100 (фиг. 3А верхний ряд, слева направо: сито #20, #30, #40; нижний ряд: сито #60, #80, #100). При выливании смеси II через сита частицы оставались на всех ситовых сетках (фиг. 3В верхний ряд, слева направо: сито #20, #30, #40; нижний ряд: сито #60, #80, #100).

Таким образом, было подтверждено, что таблетка А представляет собой диспергируемую таблетку, в то время как Сутотес не представляет собой диспергируемую таблетку.

Проводили дополнительные эксперименты с использованием больших количеств воды, смешанных с таблетками Сутотес, но дисперсии не образовывались и частицы задерживались на всех ситовых сетках.

Пример 6. Композиции по изобретению.

В таблице ниже представлены изготовленные (А) или предполагаемые (В и С) композиции по изобретению.

Таблетка	А	В	С
	таблетка 25 мкг	таблетка 200 мкг	таблетка 200 мкг без кукурузного крахмала
	(мг/таблетка)	(мг/таблетка)	(мг/таблетка)
Мизопростол (в виде 1%-ной дисперсии в НРМС)	2,5	20	20
Микрокристаллическая целлюлоза	69,5	57	62
Кукурузный крахмал	10	5	0
Кроскармеллоза натрия	10	10	10
Кросповидон	10	10	10
Коллоидный безводный диоксид кремния	1	1	1
<b>Всего (мг)</b>	<b>103</b>	<b>103</b>	<b>103</b>

Пример 7. Клинические исследования.

Таблетки Сутотес содержат 200 мкг активного вещества мизопростола. Как указано, другими ингредиентами являются микрокристаллическая целлюлоза, натрия крахмалгликолят, гидрогенизированное касторовое масло и гипромеллоза (Е464). Таблетки Сутотес представляют собой гексагональные таблетки от белого до беловатого цвета с рисками на обеих сторонах. Согласно инструкции в упаковке таблетки могут способствовать предотвращению образования язв в желудке или двенадцатиперстной кишке и также могут быть использованы для лечения существующих язв. Пациентам противопоказано применять Сутотес, если они беременны или пытаются забеременеть, так как согласно инструкции это может вызвать выкидыш. Согласно инструкции пациенты должны принимать две таблетки Сутотес по 200 мкг дважды в сутки с пищей или альтернативно одну таблетку Сутотес четыре раза в сутки через регулярные интервалы с пищей.

Таблетки Сутотес, содержащие 200 мкг мизопростола, могут быть смешаны с водой с получением смесей, содержащих твердые остатки. Твердые таблетки согласно изобретению (таблетка А), содержащие 25 мкг мизопростола, сравнивали с таблетками Сутотес 200 мкг, смешанных с водой и разбавленных до 200 мл (СУТОТЕС), из которых 25 или 50 мл вводили перорально. Смесь СУТОТЕС в настоящее время применяется в Швеции в качестве лечения не по инструкции для стимулирования родов. Следует отметить, что дозировка 200 мкг таблеток Сутотес делает их неподходящими для обеспечения дозровок 25 или 50 мкг без разделения таблетки. Однако таблетки имеют гексагональную форму с одной риской, что

делает сложным деление таблеток точно на части 1/8 или 1/4.

Осуществляли исследование, давая мизопропрост для стимулирования родов. Четыре (4) группы лечения включают пероральное введение 25 мкг каждые 2 ч и 50 мкг каждые 4 ч, сравнивая таблетку А и СУТОТЕС для каждой вводимой дозировки. Каждая группа состояла из 12 женщин. Результаты приведены ниже. Символ  $t_{1/2}$  означает конечный период полувыведения.

50 мкг каждые 4 часа		
<b>Среднее <math>t_{1/2}</math> (ч.)</b>	Таблетка А	<b>0,57</b>
	СУТОТЕС	<b>0,70</b>
<b>Вагинальные доставка</b>	Таблетка А	<b>11</b> (из 12 женщин)
	СУТОТЕС	<b>5</b> (из 12 женщин)
<b>Длительность (ч.) от стимулирования до родов</b>	Таблетка А	<b>20,5</b>
	СУТОТЕС	<b>27,5</b>

25 мкг каждые 2 часа		
<b>Среднее <math>t_{1/2}</math> (ч.)</b>	Таблетка А	<b>0,43</b>
	СУТОТЕС	<b>0,60</b>
<b>Вагинальная доставка</b>	Таблетка А	<b>9</b> (из 12 женщин)
	СУТОТЕС	<b>11</b> (из 12 женщин)
<b>Длительность (ч.) от стимулирования до родов</b>	Таблетка А	<b>17,9</b>
	СУТОТЕС	<b>25,5</b>

Эти результаты указывают, что среднее значение  $t_{1/2}$  короче для таблетки А, чем для СУТОТЕС. Кроме того результаты указывают, что длительность от стимулирования до наступления родов короче для таблетки А, чем для СУТОТЕС. Для групп 50 мкг через каждые 4 ч таблетка А обеспечивает желаемое большее число естественных родов (оставшимся женщинам делали кесарево сечение или оказывали инструментальное пособие), чем СУТОТЕС. Для групп 25 мкг через каждые 2 ч разница количества естественных родов кажется слишком малой для того, чтобы делать какой-либо вывод об эффективности при сравнении таблетки А с СУТОТЕС.

Не будучи связанными теорией, можно предположить следующее. Таблетка А, которая не содержит агентов пролонгированного высвобождения, так как она предназначена для подязычного введения, обеспечивает более короткое значение  $t_{1/2}$  по сравнению с СУТОТЕС. Активный ингредиент немедленно диспергируется при пероральном введении в виде таблетки, обеспечивая более быстрое всасывание активного ингредиента. СУТОТЕС имеет более длительное значение  $t_{1/2}$  вследствие присутствия агента пролонгированного высвобождения. Очевидно, агент пролонгированного высвобождения замедляет всасывание активного ингредиента, даже если таблетку Cytotec вводят в виде смеси с водой. Предполагают, что активный ингредиент, мизопропрост, тщательно смешан с агентом пролонгированного высвобождения в Cytotec, обеспечивая более длительное время высвобождения, что приводит к более длительному  $t_{1/2}$  и к большей длительности от стимулирования до начала родов. Предполагают, что для таблетки А более резкое увеличение (с последующим снижением) концентрации мизопростола дает начальный импульс, вызывая более короткий период между стимулированием и родами.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ обеспечения созревания шейки матки или стимулирования родов, включающий подязычное или пероральное введение фармацевтической композиции, содержащей мизопропрост или его фармацевтически приемлемую соль,

где указанная фармацевтическая композиция содержит от 0,5 до 50 мкг мизопростола или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли

и где указанная фармацевтическая композиция представляет собой диспергируемую таблетку, ко-

торая распадается в 100 мл воды при 25°C в пределах 3 мин при перемешивании, с получением таким образом дисперсии; где указанная дисперсия проходит через ситовую сетку с номинальным размером ячеек 710 мкм.

2. Способ по п.1, включающий подъязычное введение.

3. Способ по п.1 или 2, где мизопростол или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой единственный активный ингредиент.

4. Способ по любому из пп.1-3, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит разрыхлитель, содержащий шитый поливинилпирролидон (PVP), предпочтительно кросповидон.

5. Способ по любому из пп.1-4, где указанная фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере два разрыхлителя.

6. Способ по п.5, где по меньшей мере один из указанных по меньшей мере двух разрыхлителей представляет собой шитую карбоксиметилцеллюлозу, предпочтительно кроскармеллозу натрия.

7. Способ по п.5 или 6, где указанные по меньшей мере два разрыхлителя задействуют различные механизмы распадаемости.

8. Способ по любому из пп.5-7, где указанные по меньшей мере два разрыхлителя представляют собой суперразрыхлители.

9. Способ по любому из пп.1-8, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит разрыхлитель, представляющий собой крахмал, предпочтительно кукурузный крахмал.

10. Способ по п.9, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один суперразрыхлитель.

11. Способ по п.9, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит разрыхлитель, выбранный из группы, состоящей из кукурузного крахмала, картофельного крахмала, горохового крахмала, рисового крахмала, тапиокового крахмала, пшеничного крахмала и модифицированного крахмала.

12. Способ по любому из пп.1-11, где указанная фармацевтическая композиция содержит разрыхлитель в количестве 1-50%, предпочтительно 2-30%, более предпочтительно 3-25%, предпочтительно 5-20%, более предпочтительно 6-15%, предпочтительно 8-12%, более предпочтительно примерно 10% по массе.

13. Способ по любому из пп.1-12, где указанная фармацевтическая композиция содержит суперразрыхлитель в количестве 1-50%, предпочтительно 2-30%, более предпочтительно 3-25%, предпочтительно 5-20%, более предпочтительно 6-15%, предпочтительно 8-12%, более предпочтительно примерно 10% по массе.

14. Способ по любому из пп.1-13, где указанная фармацевтическая композиция содержит крахмал в количестве 1-50%, предпочтительно 2-30%, более предпочтительно 3-25%, предпочтительно 5-20%, более предпочтительно 6-15%, предпочтительно 8-12%, более предпочтительно примерно 10% по массе.

15. Способ по любому из пп.1-14, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит микрокристаллическую целлюлозу в количестве 1-99%, предпочтительно 5-98%, более предпочтительно 10-97%, предпочтительно 20-95%, более предпочтительно 30-90%, предпочтительно 40-85%, более предпочтительно 50-80%, предпочтительно 60-75%, более предпочтительно примерно 70% по массе.

16. Способ по любому из пп.1-15, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит агент, препятствующий слеживанию и комкованию, в количестве 0,1-10%, предпочтительно 0,2-5%, более предпочтительно 0,3-4%, предпочтительно 0,5-3%, более предпочтительно 0,8-2%, предпочтительно примерно 1% по массе.

17. Способ по любому из пп.1-16, где указанная фармацевтическая композиция имеет содержание мизопростола или его фармацевтически приемлемой соли, выбранное из 1-50, 2,5-50, 5-30, 10-30, 20-30 и 25 мкг.

18. Способ по любому из пп.1-17, где указанная фармацевтическая композиция имеет время распадаемости не более чем 3 мин, предпочтительно менее чем 2 мин, более предпочтительно менее чем 1 мин, предпочтительно менее чем 45 с, более предпочтительно менее чем 30 с, предпочтительно менее чем 25 с, более предпочтительно менее чем 20 с, предпочтительно менее чем 15 с, более предпочтительно менее чем 10 с, предпочтительно менее чем 9 с, более предпочтительно менее чем 8 с, предпочтительно менее чем 7 с, более предпочтительно менее чем 6 с.

19. Способ по любому из пп.1-18, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой диспергируемую таблетку, которая распадается в 100 мл воды при 25°C в пределах 3 мин, более предпочтительно в пределах 2 мин, предпочтительно в пределах 1 мин, при перемешивании, с получением таким образом дисперсии; где указанная дисперсия проходит через ситовую сетку с номинальным размером ячеек 710 мкм.

20. Способ по любому из пп.1-19, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой диспергируемую таблетку, которая диспергируется в воде перед введением с получением гомогенной дисперсии; где указанная диспергируемая таблетка распадается в пределах 3 мин с использованием воды при 20°C, образуя дисперсию; где дисперсность указанной дисперсии соответствует тесту, включающему помещению 2 таблеток в 100 мл воды и перемешивание до полного диспергирования, при этом предпоч-

тительно образуется однородная дисперсия, которая проходит через ситовую сетку с номинальным размером ячеек 900 мкм, предпочтительно 600 мкм, более предпочтительно 400 мкм.

21. Способ по любому из пп.1-20, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, диспергируемую в полости рта.

22. Способ по любому из пп.1-21, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой таблетку немедленного высвобождения.

23. Способ по любому из пп.1-22, где указанная фармацевтическая композиция не содержит каких-либо агентов пролонгированного высвобождения.

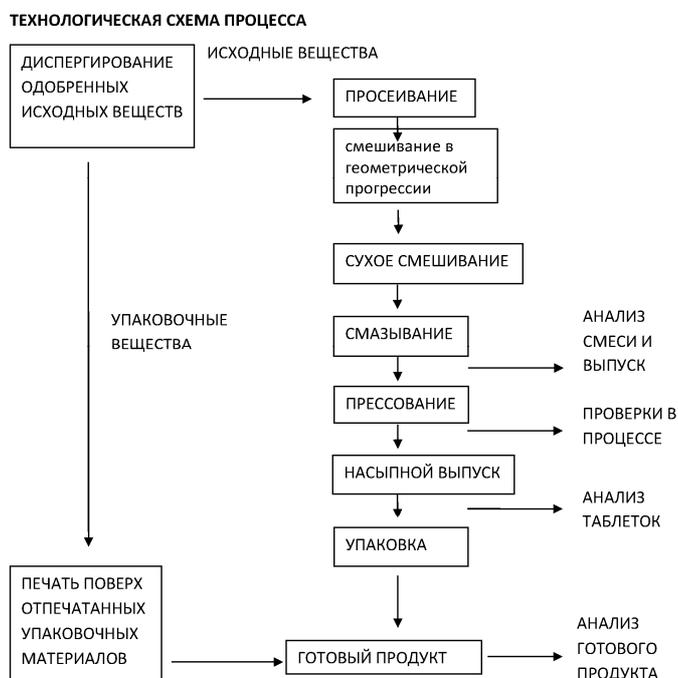
24. Способ по любому из пп.1-23, где 25-50 мкг мизопростола или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально или подъязычно каждые 2-4 ч.

25. Применение мизопростола или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления фармацевтической композиции для обеспечения созревания шейки матки или стимулирования родов,

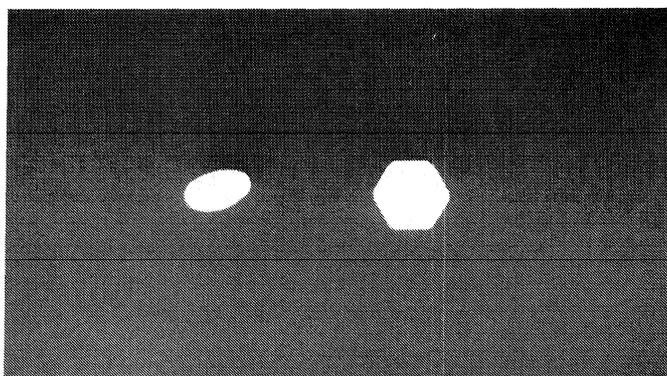
где указанная фармацевтическая композиция содержит от 0,5 до 50 мкг мизопростола или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли,

где указанная фармацевтическая композиция предназначена для подъязычного или перорального введения

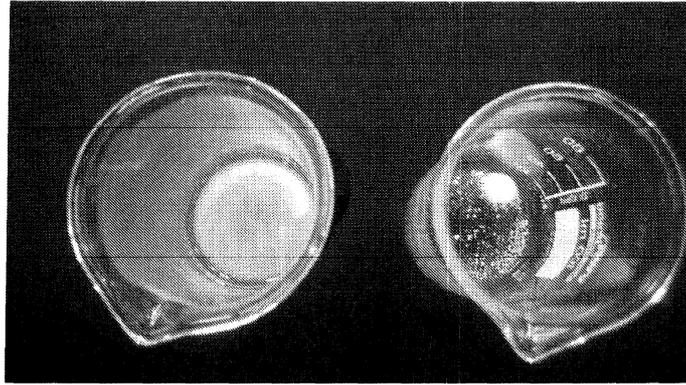
и где указанная фармацевтическая композиция представляет собой диспергируемую таблетку, которая распадается в 100 мл воды при 25°C в пределах 3 мин при перемешивании, с получением таким образом дисперсии; где указанная дисперсия проходит через ситовую сетку с номинальным размером ячеек 710 мкм.



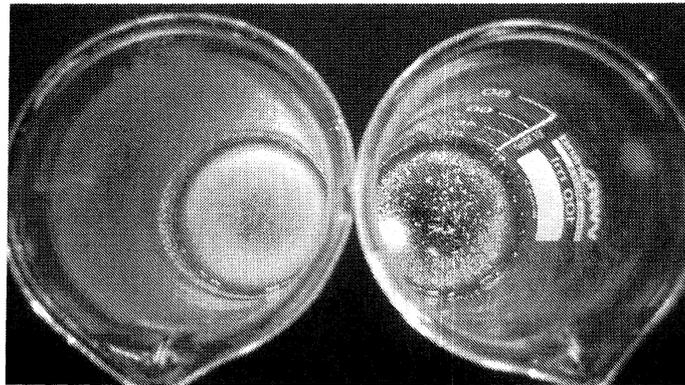
Фиг. 1



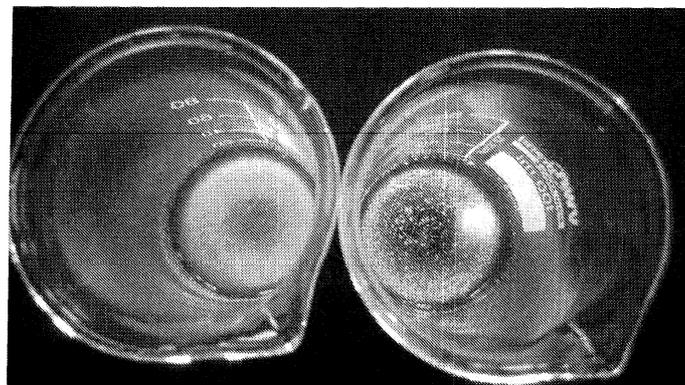
Фиг. 2А



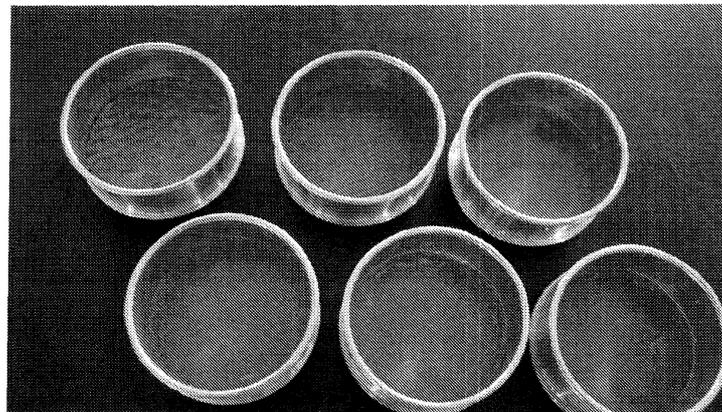
Фиг. 2В



Фиг. 2С

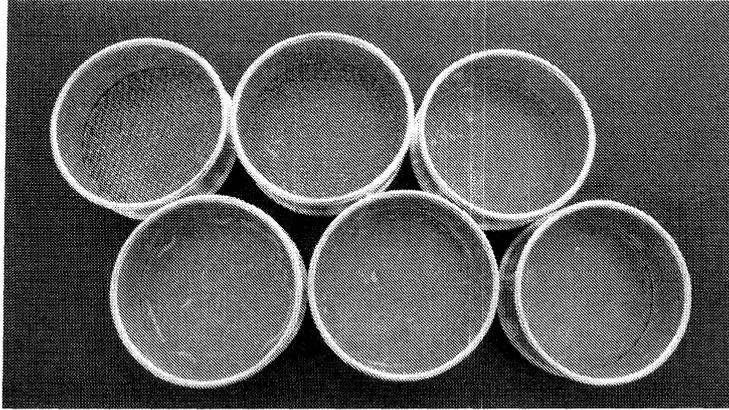


Фиг. 2D



Фиг. 3А

039069



Фиг. 3В



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2

---