

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190565** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2021.06.01

(22) Дата подачи заявки
2019.08.22

(51) Int. Cl. *A61K 9/28* (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(54) **ПЕЛЛЕТЫ С МНОГОСЛОЙНОЙ СТРУКТУРОЙ ДЛЯ ЗАМЕДЛЕННОГО
ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА В ДИСТАЛЬНЫХ ОТДЕЛАХ
ТОЛСТОЙ КИШКИ**

(31) **18190638.9**

(32) **2018.08.24**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2019/072429**

(87) **WO 2020/039017 2020.02.27**

(71) Заявитель:
ДР. ФАЛЬК ФАРМА ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:

**Вильхельм Рудольф, Прёльс Маркус,
Грайнвальд Роланд, Начак Танжу,
Бёгерсхаузен Ангар (DE)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Веселицкая И.А.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к оптимизированной фармацевтической композиции для лечения воспалительных заболеваний толстой кишки, при этом такая фармацевтическая композиция представляет собой содержащую пеллеты капсулу, которая пригодна для перорального применения и доставляет действующее вещество целенаправленно к месту его действия в толстой кишке. Достигается это благодаря комплексному и многократному покрытию пеллет, которые тем самым обеспечивают возможность модифицированного высвобождения из них действующего вещества. Лишь в толстой кишке высвобождение действующего вещества максимально при одновременно низких уровнях в плазме крови. Результаты фармацевтических исследований по высвобождению действующего вещества *in vitro* подтверждаются результатами фармакокинетических, а также клинических исследований и продемонстрированной в них клинической эффективностью. Предлагаемая в изобретении композиция обладает при этом очень хорошей лекарственной безопасностью.

A1

202190565

202190565

A1

ПЕЛЛЕТЫ С МНОГОСЛОЙНОЙ СТРУКТУРОЙ ДЛЯ ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА В ДИСТАЛЬНЫХ ОТДЕЛАХ ТОЛСТОЙ КИШКИ

5 Для лечения воспалительных процессов и изменений дистальных отделов
толстой кишки, например язвенного колита, необходима лекарственная форма,
которая после ее перорального приема обеспечивает локальную доступность
действующего вещества, которым является будесонид, в достаточной высокой
концентрации в месте воспаления. Такая концепция, называемая также
10 нацеливанием на толстую кишку, нереализуема с использованием традиционной
фармацевтической композиции для перорального приема, поскольку существует
высокий риск того, что невозможно обеспечить присутствие действующего
вещества в эффективных концентрациях в месте его действия, т. е. в
патологически измененных отделах толстой кишки. Поэтому проблема
15 нацеливания на толстую кишку преимущественно должна решаться путем
использования композиции с модифицированным высвобождением
действующего вещества, которое максимально полно высвобождается из нее в
толстой кишке и может оказывать в ней свое действие. Настоящее изобретение
особо пригодно для приготовления лекарственной формы, которая является
20 простой и надежной в применении и удовлетворяет этим требованиям.

В уровне техники описаны самые разнообразные композиции для лечения
воспалительных заболеваний кишечника. Существуют разные проявления
воспалительных заболеваний кишечника, при этом болезнь Крона может
обнаруживаться в разных отделах кишечника. При одних формах проявления
25 воспалительных заболеваний очаг воспаления находится в двенадцатиперстной
кишке. При других формах проявления воспалительных заболеваний очаг
воспаления находится в тощей либо подвздошной кишке или же в толстой
кишке. У некоторых пациентов пораженные участки обширно охватывают
многие части кишечника. Язвенный же колит проявляется почти исключительно
30 в толстой кишке, которую при этом также подразделяют на разные отделы. В
большинстве случаев поражена прямая кишка, откуда это заболевание
распространяется в сигмовидную кишку и ободочную кишку.

В фармацевтической технологии существует проблема по обеспечению
присутствия действующего вещества максимально точно в том месте кишечника,

в котором существует потребность в действующем веществе. Эта задача по обеспечению высвобождения действующего вещества преимущественно в толстой кишке известными из уровня техники композициями решается неудовлетворительно.

5 В WO 91/07172 описаны перорально принимаемые композиции для лечения воспалительных заболеваний кишечника, при этом одним из действующих веществ является будесонид. Описанные в этой публикации pellets имеют такую структуру, при которой на исходные сердцевинки наносят слой действующего вещества, который покрывают двумя разными слоями, которые
10 наносят распылением на pellets-носители со слоем действующего вещества. В WO 95/08323 описаны содержащие будесонид pellets с контролируемым характером высвобождения этого действующего вещества. Такие pellets содержат по направлению изнутри наружу нейтральные pellets, слой действующего вещества, внутренний лаковый слой из растворимых кишечным
15 соком лаков и наружный лаковый слой из нерастворимых желудочным соком, растворимых кишечным соком лаков. Достижимый таким путем профиль высвобождения действующего вещества после прохождения желудка не может дать удовлетворительных результатов при описанном выше показании (язвенном колите). Требуемое замедленное, непрерывное высвобождение действующего
20 вещества в толстой кишке не достигается. Твердые капсулы, которые содержат такие описанные в уровне техники pellets, характеризуются ранним, немедленным и быстрым высвобождением действующего вещества, которое по этой причине в целом достигает толстой кишки лишь в крайне малом количестве.

25 Фармацевтические композиции с многослойными покрытиями описаны также в WO 03/045356 или WO 2017/216088, при этом предусмотрены также мукоадгезивные материалы. Еще одни композиции для контролируемого высвобождения действующего вещества описаны в WO 2009/138716 или в
30 WO 00/76478, при этом действующие вещества частично внедрены в трехмерные матрицы, благодаря чему достигается замедленное высвобождение. Известны также сложные лекарственные композиции, непрерывно высвобождающие действующее вещество из матрицы (дюранные таблетки Cortiment-MMX). В WO 02/17887 описаны лекарственные средства для лечения заболеваний кишечника, при этом действующее вещество высвобождается главным образом в

дистальных отделах кишечника. Речь при этом идет о пеллетах, гранулятах или минитаблетках, которые преимущественно содержат 5-аминосалициловую кислоту и по отдельности покрыты устойчивым к действию желудочного сока лаком и вторым лаком.

5 В EP 2143424 описаны лекарственные формы для применения специально в толстой кишке. Композиция содержит сердцевину, покрытую слоем с действующим веществом. Поверх этого слоя нанесен промежуточный слой из катионного полимера, который способен к набуханию при значении pH не более 6,6, и наружный слой, представляющий собой анионный полимер, который
10 растворим при значении pH не менее 7,0. Высвобождение действующего вещества происходит после задержки длительностью примерно 300 мин относительно быстро, скачкообразно и полностью.

В DE 4332394 описаны содержащие будесонид пеллеты с контролируемым высвобождением, при этом нейтральные пеллеты имеют слой из будесонида в
15 качестве действующего вещества и вспомогательных веществ и два разных лаковых слоя.

В WO 03/080032 описаны фармацевтические композиции, которые содержат в основном сердцевину с будесонидом в качестве действующего вещества, средний слой покрытия из растворимого кишечным соком
20 полимерного состава и устойчивое к действию желудочного сока наружное покрытие.

В EP 1607087 описаны предназначенные для перорального приема композиции для применения в толстой кишке.

У Gross и др. в Journal of Crohn's and Colitis, 5, 2011, сс. 129-138,
25 сообщается об исследовании, в ходе которого было установлено, что лечение месалазином в гранулах в дозе 3 г (Salofalk[®]) приводит к лучшим результатам, чем лечение принимаемым перорально будесонидом в дозе 9 мг, поскольку при применении известных из уровня техники содержащих будесонид препаратов не удавалось надежно обеспечить высвобождение действующего вещества в
30 толстой кишке.

Общим для известных из уровня техники фармацевтических композиций является то, что требуемое высвобождение будесонида в качестве действующего вещества не обеспечивается таким образом, чтобы это действующее вещество

почти полностью присутствовало в воспаленных отделах во всей толстой кишке и прежде всего также в прямой кишке.

Объектом настоящего изобретения являются pellets с многослойным покрытием для замедленного и непрерывного высвобождения действующего вещества во всей толстой кишке (фиг. 1), при этом pellet имеет следующие компоненты (фиг. 2):

а) исходную pelletу, которая состоит только из инертного материала и не содержит никакого фармацевтически активного действующего вещества внутри себя,

б) слой с действующим веществом, который нанесен непосредственно на исходную pelletу и кроме действующего вещества содержит лишь общеупотребительные в фармацевтике вспомогательные вещества,

в) способный к набуханию слой, который нанесен непосредственно на слой с действующим веществом и содержит способные к набуханию материалы, которые набухают при контакте с кишечным соком,

г) дюранный слой, который нерастворим также в кишечном соке при значении pH более 6,5, но становится проницаемым для жидкостей и который нанесен непосредственно на способный к набуханию слой, а также нанесенное непосредственно на него

д) наружное покрытие, которое не растворяется при значении pH менее 5,5, но хорошо растворяется при значении pH, которое больше 6,0.

В одном из предпочтительных вариантов между отдельными слоями, указанными выше, не находятся никакие другие промежуточные слои.

Сказанное означает, что слой (б) с действующим веществом нанесен непосредственно на исходную pelletу (а), а непосредственно на слой с действующим веществом нанесен способный к набуханию слой (в). На способный к набуханию слой непосредственно наносят покрытие (г), которое представляет собой дюранный слой, а непосредственно на него наносят наружное покрытие (д), которое устойчиво к действию желудочного сока.

В настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция, которая содержит в качестве активного компонента будесонид или его фармацевтически приемлемую соль и которая применяется предпочтительно для лечения воспалительных заболеваний толстой кишки.

Используемые исходные пеллеты (а) имеют средний диаметр от 0,2 до 2,0 мм, при этом по меньшей мере 90% частиц имеют размеры в указанных пределах. Помимо этого исходные пеллеты имеют шарообразную форму с однородным характером поверхности.

5 Фармацевтические пеллеты представляют собой частицы приблизительно шаровидной формы со средним диаметром от 0,2 до 2 мм, с равномерной поверхностью и с узким распределением по размерам. Поверхность у таких частиц гладкая и малопористая.

10 Важное значение имеет то, что шарики, используемые в качестве исходных пеллет, удовлетворяют определенным качественным требованиям. В качестве материала пеллет рассматриваются сахарные пеллеты, которые состоят из сахарозы и кукурузного крахмала, при этом содержание сахарозы не должно превышать 90 масс.%. Пеллеты имеют предпочтительно узкие пределы их
15 распределения по размерам, поскольку это является одной из предпосылок однородного распределения готовых пеллет. Частицы имеют диаметр от 0,2 до 2,0 мм, предпочтительно от 0,7 до 1,4 мм, а особенно предпочтительны при этом пределы от 0,85 до 1,0 мм. При изготовлении пеллет следует учитывать, что их
20 распределение по крупности изменяется в сравнительно узких пределах, и поэтому, например, по меньшей мере 90%, предпочтительно по меньшей мере 95%, частиц имеют размеры в указанных пределах. Методы определения размера частиц и определения их распределения по размерам описаны в европейской фармакопее. В данном отношении делается ссылка на главу 2.9.38 этой фармакопеи.

25 Другой важный аспект касается характера поверхности пеллет. Исходные пеллеты должны в максимально возможной степени соответствовать форме идеального шара, а их поверхность должна быть при этом максимально гладкой без углублений или наружных выступов. Качество пеллет можно контролировать, например, с помощью стереомикроскопа и присоединенной к
30 нему цифровой (съёмочной) камеры. Получаемые при этом изображения могут обрабатываться с помощью пригодного для этих целей программного обеспечения.

Согласно изобретению в качестве действующего вещества используется будесонид, представляющий собой кортикостероид местного действия.

Будесонид практически нерастворим в воде. Поэтому в предпочтительном варианте используется микронизированный будесонид.

Для медицинского применения особенно пригодно использование микронизированного будесонида (спецификация распределения частиц по размерам: 100% частиц имеют размер менее 10 мкм и не менее 95% частиц имеют размер менее 5 мкм, метод определения: лазерная дифракция). Физико-химические свойства будесонида известны (литература: например, справочник Merck Index, комментарий к фармакопее):

– кристаллический порошок с цветом от белого до почти белого;

– растворимость в водных системах практически не зависит от значения pH и составляет 0,014 мг/мл;

– удельное вращение $[\alpha]_{20}^D$ эписмера А составляет +98,9 (0,28%, в дихлорметане);

– значение pKa: $12,85 \pm 0,10$;

– температура плавления: 221-232°C.

При выборе предлагаемой в изобретении формы применения исходят из того, что непрерывное высвобождение действующего вещества происходит из неповрежденной лекарственной формы и что длительность ее нахождения в желудочно-кишечном тракте и длительность ее прохождения через него не оказывают неблагоприятного влияния (например, вследствие более продолжительного пребывания в желудке после приема пищи). Дозу медицински активного компонента можно распределять по практически однородной, но вместе с тем большой наружной поверхности и гибко регулировать. Такие свойства достигаются у предлагаемой в изобретении многочастичной формы применения, а именно пеллет. Фасовка пеллет в определенном количестве в твердые капсулы или порционные упаковки, такие, например, как стик-пакеты, обеспечивает при этом возможность регулирования, приема и применения будесонида в строго определенной дозе. Описанные в особенно предпочтительном варианте свойства лекарственной композиции обеспечивают возможность введения будесонида в организм в разовой дозе, варьируемой от 3 до 9 мг.

Предлагаемое в изобретении применение содержащей будесонид лекарственной композиции существенно снижает риск нежелательного

всасывания будесонида в системный кровоток. Многочастичная форма применения обладает перед описанными в уровне техники "цельными" композициями тем преимуществом, что она обеспечивает воспроизводимое и надежное, т.е. менее подверженное колебаниям, высвобождение действующего вещества на обширном участке воспаленной толстой кишки, и поэтому особо пригодна для лечения затронутых воспалением отделов кишечника. Таким образом, применяемую дозу будесонида можно вводить в организм распределенной по большой поверхности, которая при этом находится в области толстой кишки.

10 Преждевременное высвобождение медицински активного компонента из предлагаемой в изобретении формы применения в желудке предотвращается благодаря устойчивости наружного покрытия (д) к действию желудочного сока. Благодаря такому устойчивому к действию желудочного сока наружному покрытию (д) наружная оболочка пеллет не растворяется в желудке. В желудке преобладает значение рН от примерно 1 до максимум примерно 5. Пока пеллеты находятся в области желудка, наружный оболочечный слой не растворяется. Лишь при переходе в тонкую кишку значение рН повышается, и наружное покрытие (д) растворяется. В тонкой кишке и в зависимости от времени кишечный сок проникает сквозь второй снаружи оболочечный слой (г) внутрь пеллет. Дюрантный слой (г) не растворяется при контакте с кишечным соком. Однако по причине проницаемости этого слоя для кишечного сока он входит в контакт с нижерасположенным способным к набуханию слоем (в). В результате контакта с кишечным соком способный к набуханию слой (в) начинает набухать и увеличиваться в своем объеме. При этом давление, которое преобладает внутри пеллет и действует на дюрантный слой, возрастает. Это давление приводит к появлению отверстий, соответственно проплешин в дюрантном слое, через которые растворенный будесонид может диффундировать из внутреннего слоя (а) с действующим веществом наружу. При дальнейшем прохождении пеллет через нижний отдел пищеварительного тракта этот процесс непрерывно продолжается, благодаря чему в конечном итоге обеспечивается полное высвобождение будесонида из пеллет через открытый таким путем дюрантный слой.

Высвобождение действующего вещества начинается лишь при значении рН более 6 с короткой задержкой. Затем действующее вещество высвобождается

непрерывно и независимо от значения рН в течение примерно 9 ч, в конце
какового периода времени будесонид почти полностью высвобождается из
пеллет, что соответствует количеству более 85% от заявленной дозы
действующего вещества. Важное значение при этом имеет тот факт, что
5 высвобождение действующего вещества происходит не скачкообразно или за
короткий интервал времени продолжительностью от 1 до 2 ч, а более или менее
равномерно за период времени примерно 8-10 ч, предпочтительно 9 ч.

Высвобождение будесонида в качестве действующего вещества из пеллет
согласно настоящему изобретению определяют в примерах проведением
10 экспериментов по высвобождению *in vitro*, используя следующие условия и
оборудование:

– испытательная аппаратура: аппарат с лопастной мешалкой (аппарат 2
согласно европейской фармакопее)

– скорость перемешивания: 75 об/мин

– среды для проведения экспериментов:

(а) искусственный желудочный сок (*англ.* "simulated gastric fluid", SGF):

среда: 0,1н. HCl, рН 1, 0,1% полисорбата 80

объем: 900 мл

продолжительность эксперимента: 2 ч

критерий: устойчивость к действию желудочного сока (отсутствие
20 высвобождения)

(б) искусственный кишечный сок (*англ.* "simulated intestinal fluid", SIF):

среда: фосфатный буфер с 0,1% полисорбата 80 и осмолярностью

приблизительно 270 миллиосмолей/кг, а также со значением рН 6,5

объем: 900 мл

продолжительность эксперимента: 16 ч

критерий: полное высвобождение

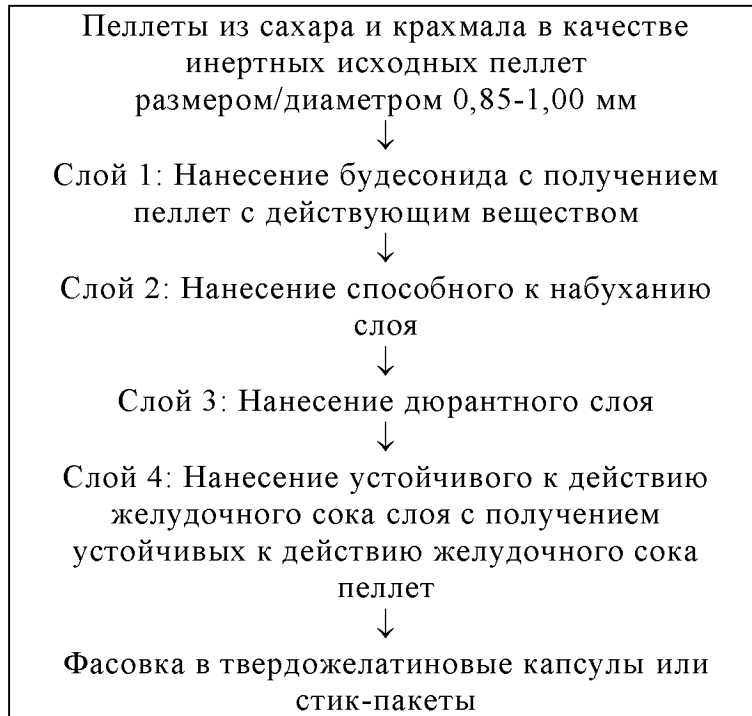
В ходе отдельных экспериментов пеллеты сначала в течение двух часов
выдерживали в искусственном желудочном соке. Поскольку в этом случае
30 значение рН устанавливали на 1,2, по существу полное отсутствие
высвобождения действующего вещества – будесонида – свидетельствует о
неповрежденности пеллет. Через два часа пеллеты извлекали из искусственного
желудочного сока и переносили в искусственный кишечный сок со значением рН
6,5. При этом анализировали высвобождение будесонида в среду. Предлагаемые

в изобретении пеллеты отличаются тем, что в течение первых двух часов (в искусственном желудочном соке) будесонид практически не высвобождался. По истечении двух часов (в искусственном кишечном соке) началось непрерывное высвобождение будесонида, которое обеспечивало возможность реализации концепции "нацеливания на толстую кишку".

При проверке композиций, которые известны из уровня техники, высвобождение будесонида наблюдалось отчасти уже в желудочном соке. С другой стороны, и в кишечном соке наблюдалось быстрое высвобождение будесонида непосредственно в первые часы. Подобный профиль высвобождения действующего вещества непригоден для достижения преследуемой цели, поскольку будесонид высвобождается прежде всего в тонкой кишке и возможно в начальных отделах толстой кишки, но не главным образом в толстой кишке, как это требуется.

Для изготовления фармацевтических пеллет возможно использование прежде всего двух различных способов, описанных в литературе: нанесение покрытия на исходные сердцевинки (изготовление многослойных пеллет), а также влажная экструзия и экструзия расплава. Многослойные пеллеты (согласно изобретению) представляют собой многократно покрытые исходные пеллеты, при этом исходные сердцевинки представляют собой, например, содержащие действующее вещество пеллеты из сахара и крахмала (так называемые нонпарели). Действующее вещество при этом сначала распылением наносят в виде самостоятельного слоя на поверхность нонпарелей, а затем наносят следующие функциональные слои, которые модифицируют высвобождение действующего вещества. Нанесение отдельных слоев, соответственно их нанесение распылением происходит при этом в непрерывном режиме в псевдооживленном слое, в результате чего пеллеты приобретают свою специфическую функциональность.

Согласно изобретению для реализации принципа нацеливания будесонида на толстую кишку применяют многослойные пеллеты. Формирование разработанных многослойных пеллет происходит при этом по следующей комплексной схеме:



При создании изобретения неожиданно удалось установить, что лишь комплексное и систематическое формирование предлагаемых в изобретении пеллет путем последовательного формирования исходных пеллет, затем пеллет с действующим веществом, затем пеллет со способным к набуханию слоем, затем дюрантных пеллет (пеллет с дюрантным слоем) и в завершение устойчивых к действию желудочного сока пеллет позволяет обеспечить доставку будесонида к толстой кишке, а также его последующее непрерывное высвобождение в ней.

Наряду с таким строгим структурным формированием многослойных пеллет еще одной решающей отличительной особенностью предлагаемого в изобретении решения является выбор приемлемых вспомогательных веществ для отдельных слоев. Лишь благодаря определенной согласованности структуры и состава возможно оптимальное использование преимуществ многочастичной формы применения с будесонидом в качестве действующего вещества с учетом реализации требуемого принципа нацеливания на толстую кишку.

Отдельные слои предпочтительных предлагаемых в изобретении пеллет имеют, начиная с исходных сердцевин, следующий качественный состав.

Пеллеты с действующим веществом

Действующее вещество, т.е. будесонид, наносят на исходные пеллеты (пеллеты из сахара и крахмала) в водно-органической суспензии, состоящей из воды и изопропилового спирта (массовое соотношение 80% по массе и 20% по

массе), а также из других компонентов, которыми являются моногидрат лактозы (функция: наполнитель), поливинилпирролидон (ПВП) типа Kollidon[®] K25 (функция: связующее), полиоксиэтилен(20)-сорбитанмоноолеат (полисорбат 80 (Polysorbat[®] 80), твин 80) (функция: смачиватель) и тальк (функция:

5 антиадгезив). Доля твердой фазы в суспензии составляет около 27% по массе. После нанесения будесонида и сушки пеллет будесонид сцеплен с исходными пеллетами.

Пеллеты со способным к набуханию слоем

10 На пеллеты с действующим веществом затем распылением наносят спиртовую суспензию гомополимерной сшитой полиакриловой кислоты типа А (карбомер, вязкость [0,5%]: от 4000 до 11000 мПа•с, приблизительная относительная молекулярная масса: 1250000) (функция: агент набухания), поливинилпирролидон (ПВП) типа Kollidon[®] K25 (функция: связующее) и тальк (функция: антиадгезив). Таким путем происходит нанесение способного к

15 набуханию слоя. Изопропиловый спирт используется при этом в качестве растворителя. Доля твердой фазы в суспензии составляет около 11% по массе.

Пеллеты с дюрантным слоем

На следующей стадии на пеллеты с модифицирующим высвобождение действующего вещества сочетанием полимеров наносят пленочное покрытие.

20 При этом используют комбинацию из сополимера метакрилата аммония типа В (сополимер метилового, этилового и 2-триметиламиноэтилового эфиров (мет)акриловой кислоты с соотношением между этилакрилатом, метилметакрилатом и триметиламмониетилметакрилатом 1:2:0,1, Eudragit[®] RS 12,5) и сополимера метакрилата аммония типа А (сополимер

25 метилового, этилового и 2-триметиламиноэтилового эфиров (мет)акриловой кислоты с соотношением между этилакрилатом, метилметакрилатом и триметиламмониетилметакрилатом 1:2:0,2, Eudragit[®] RL 12,5). Оба полимера образуют водонерастворимые, но проницаемые пленки, и их добавляют к распыляемому раствору, соответственно распыляемой суспензии в 12,5%-ном по

30 массе растворе в изопропиловом спирте (60% по массе) и ацетоне (40% по массе) с лаурилсульфатом натрия в качестве смачивателя. Распыляемый раствор, соответственно распыляемая суспензия дополнительно содержит также триэтилцитрат (функция: пластификатор) и тальк (функция: антиадгезив). Доля

твердой фазы в водно-органическом распыляемом растворе, соответственно водно-органической распыляемой суспензии составляет около 14% по массе. Компоненты дюрантного слоя суспендированы в этом распыляемом растворе, соответственно в этой распыляемой суспензии, который/которая состоит из

5 изопропилового спирта (около 88% по массе) и воды (около 12% по массе). После нанесения пленочного покрытия и сушки пеллет дюрантный слой располагается непосредственно на способном к набуханию слое.

Устойчивые к действию желудочного сока пеллеты

10 На последней стадии на пеллеты наносят устойчивое к действию желудочного сока покрытие. Для этого используют водно-органический раствор Eudragit[®] L (сополимер полиметакриловой кислоты и полиметилметакрилата с соотношением между полиметакриловой кислотой и полиметилметакрилатом 1:1). Такой полимер образует растворимое кишечным соком покрытие. Наряду с

15 анионным полимером распыляемый раствор, соответственно распыляемая суспензия содержит также триэтилцитрат (функция: пластификатор) и тальк (функция: антиадгезив), в соответствии с чем доля твердой фазы составляет порядка 15%. Растворитель состоит на 85% по массе из изопропилового спирта и на 15% по массе из воды. Нанесение этого слоя на пеллеты надежно предотвращает высвобождение действующего вещества в желудке.

20 Покрытие пеллет отдельными слоями осуществляется в предпочтительном варианте в установках с псевдоожиженным слоем. Поскольку отдельные слои наносят из материала в виде жидкостей, соответственно суспензий, используемую в качестве носителя жидкую фазу необходимо удалять. Удаление жидкой фазы происходит путем приемлемого вентилирования, при этом можно

25 умеренно повышать окружающую температуру, но лишь до такой температуры, при которой еще не происходят никакие нежелательные побочные реакции.

Требуемая функциональность многослойных пеллет реализуется в результате оптимального, последовательного растворения и набухания нанесенных слоев на пути по пищеварительному тракту: сразу по достижении

30 пеллетами тонкой кишки сначала растворяется полимер наружного слоя (д). Кишечный пищеварительный сок проникает сквозь проницаемый дюрантный слой (г) внутрь пеллет. Преобладающие в тонкой кишке условия рН (рН от менее 5,5 до примерно 7,2) приводят к набуханию полиакриловой кислоты, т.е.

полимера способного к набуханию слоя. Связанное с этим увеличение объема сопровождается повышением внутреннего давления на дюранный слой, в котором в результате этого образуются непрерывные пропелшины. Таким путем образуются отверстия, через которые растворившийся в пищеварительном соке будесонид может диффундировать наружу. Таким способом растворившееся в 5 пищеварительном соке действующее вещество может на протяжении длительного периода времени диффундировать наружу, высвобождаясь тем самым в месте своего действия и оказывая локальное действие. Этот процесс протекает в зависимости от времени и начинается в полном объеме по 10 достижении пеллетами толстой кишки.

Сформированные таким путем многослойные пеллеты можно в соответствующей дозировке расфасовывать в твердожелатиновые капсулы. Качественный и количественный состав одной такой предпочтительной капсулы с дозой будесонида 9 мг в обобщенном виде представлен в таблице 1. 15 Используемые растворители при этом не являются компонентом композиции, поскольку они удаляются сушкой в виде летучих компонентов в ходе процесса.

При разработке многослойных пеллет изготавливали разные их опытные образцы по предпочтительному варианту, которые имели в основном одно сочетание компонентов, как это более подробно представлено в таблице 1.

20 Таблица 1: Состав предпочтительных предлагаемых в изобретении многослойных пеллет, содержащих будесонид, в капсуле

Состав [мг]		
Компонент	Функция	Количество из расчета на одну капсулу
1. Пеллеты с действующим веществом		
Будесонид	медицински активный компонент	9,00 мг
Моногидрат лактозы	наполнитель	36,00 мг
Поливинилпирролидон (Kollidon [®] K25)	связующее	2,70 мг
Полиоксиэтилен(20)-сорбитанмоноолеат (полисорбат 80; твин 80)	смачиватель	0,71 мг
Тальк	антиадгезив	16,50 мг
Пеллеты из сахара и крахмала	исходные пеллеты	260,00 мг
Итого:		324,91 мг

Состав [мг]		
Компонент	Функция	Количество из расчета на одну капсулу
2. Пеллеты со способным к набуханию слоем		
Карбомер	агент набухания	24,00 мг
Поливинилпирролидон (Kollidon [®] K25)	связующее	18,00 мг
Тальк	антиадгезив	18,00 мг
Итого:		384,91 мг
3. Пеллеты с дюрантным слоем		
Eudragit [®] RS 12,5	дюрантный полимер	6,30 мг
Eudragit [®] RL 12,5	дюрантный полимер	2,70 мг
Триэтилцитрат	пластификатор	0,90 мг
Тальк	антиадгезив	7,20 мг
Итого:		402,01 мг
4. Устойчивые к действию желудочного сока пеллеты		
Eudragit [®] L	растворимый кишечным соком полимер	16,00 мг
Триэтилцитрат	пластификатор	1,60 мг
Тальк	средство против слипания	8,00 мг
Итого:		428,81 мг
5. Твердожелатиновая капсула		
Желатин с диоксидом титана	оболочка капсулы	97,00 мг
Всего:		525,81 мг

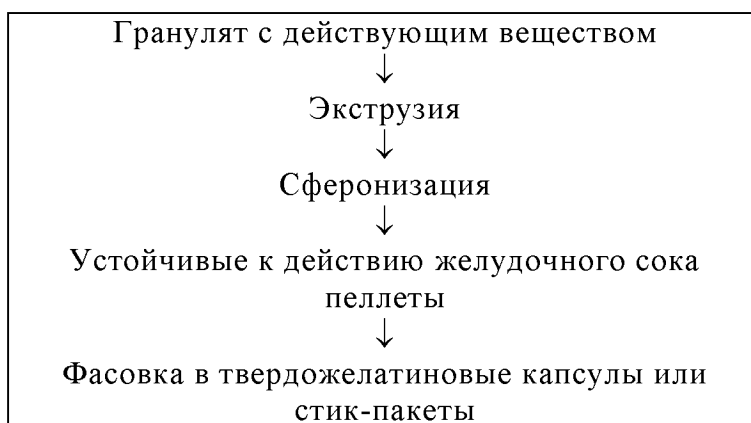
Профиль высвобождения действующего вещества *in vitro* из предлагаемых в изобретении пеллет продемонстрирован в примере 1. У таких пеллет требуемые критерии устойчивости к действию желудочного сока и непрерывного высвобождения в искусственном кишечном соке соответственно удовлетворяют заданным параметрам. В примере 2 продемонстрировано, что требуемое высвобождение будесонида из пеллет неожиданно может быть реализовано исключительно путем комбинированного применения способного к набуханию и дюрантного слоев. Лишь благодаря описанному для предлагаемого в изобретении решения последовательному нанесению способного к набуханию и дюрантного слоев на пеллеты с действующим веществом обеспечивается возможность доставки будесонида в место его действия в толстой кишке.

Негативный пример (экструдированная пеллета, пример 4)

В данном случае предпринимали попытку разработки фармацевтической композиции с требуемым профилем высвобождения действующего вещества по технологическому варианту путем экструзии с последующей сферонизацией.

Под экструдированными пеллетами (негативный пример) подразумеваются
порошковые агломераты, при этом частицы получают влажной экструзией
порошковой массы или ее экструзией из расплава с последующей
сферонизацией. Экструдированные пеллеты использовались лишь в качестве
5 контроля. Экструдированные пеллеты обычно позволяют снабжать их
действующим веществом в более высокой дозировке, что, однако,
несущественно согласно настоящему изобретению, поскольку кортикоиды
местного действия применяют в низкой дозировке. Для экструзии используют
10 червячные экструдеры, в которых путем приложения давления к влажной или
расплавленной массе ее продавливают через отверстия определенного размера.
Полученные таким путем экструдаты режут на цилиндрические пеллеты и затем
округляют их до шариков. Покрытие на такие пеллеты также можно наносить в
установках с псевдооживленным слоем. В отличие от многослойных пеллет
получение экструдированных пеллет происходит в периодическом режиме.
15 Важное значение для выбора типа пеллет имеют помимо прочего физико-
химические свойства перерабатываемого действующего вещества, его
необходимая дозировка и требуемый механизм его высвобождения с целью
получения целевого профиля высвобождения. Согласно изобретению
экструдированные пеллеты не применяют.

20 **Формирование экструдированных пеллет** осуществлялось при этом в
соответствии со следующей схемой касательно качественного состава и
изготовления:



Гранулят с действующим веществом

25 Порошковую смесь из будесонида, моногидрата лактозы (функция:
наполнитель), каррагена (Gelcarin GP911 NF) (функция: матрицеобразователь и

вспомогательное средство при экструзии) и хлорида кальция (функция: усиление геле-, соответственно матрицеобразования) подвергали влажному гранулированию с использованием водной гранулирующей жидкости.

Гранулирующая жидкость содержала также поливинилацетат (Kollicoat SR 30D) (функция: дюрантный полимер и матрицеобразователь). После просеивания влажной массы осуществлялась экструзия.

Экструзия и сферонизация

Влажную массу продавливали в червячном экструдере при 65°C через решетку (матрицу с определенными отверстиями диаметром от 1,0 до 2,2 мм) и затем резали на цилиндрические формованные заготовки. Эти формованные заготовки округляли при температуре максимум 50°C, сушили и в завершение путем просеивания отделяли мелкую фракцию (размер ячеек 1000 мкм).

Устойчивые к действию желудочного сока пеллеты

На последней стадии на круглые заготовки наносят устойчивое к действию желудочного сока покрытие. Для этого используют водную суспензию из смеси Eudragit® FS 30 D (сополимер метакриловой кислоты и метил(мет)акрилата) и Eudragit® L 30 D 55 (сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата) в соотношении примерно 80% по массе и 20% по массе соответственно. Оба полимера образуют растворимое кишечным соком покрытие. Наряду с этими компонентами водная суспензия содержит также триэтилцитрат (функция: пластификатор), моностеарат глицерина (функция: средство против слипания) и полиоксиэтилен(20)-сорбитанмоноолеат (полисорбат® 80; твин 80) в качестве смачивателя, а также лаурилсульфат натрия, в соответствии с чем доля твердой фазы составляет порядка 21%. Нанесение этого слоя на экструдированные пеллеты надежно предотвращает высвобождение действующего вещества в желудке.

Сформированные таким путем экструдированные пеллеты можно в соответствующей дозировке расфасовывать в твердожелатиновые капсулы. Качественный и количественный состав одной такой капсулы с дозой будесонида 9 мг в обобщенном виде представлен в таблице 2. Используемые растворители при этом не являются компонентом композиции, поскольку они удаляются сушкой в виде летучих компонентов в ходе процесса.

Цель разработки подобной композиции состояла в том, чтобы обеспечить набухание матрицы пеллет после достижения тонкой кишки и после растворения полимеров наружного слоя проникшим внутрь пищеварительным соком. Таким путем должна происходить постепенная эрозия частиц при их прохождении отделов кишечника, приводя тем самым к непрерывному высвобождению действующего вещества.

Профиль высвобождения действующего вещества *in vitro* из таких экструдированных пеллет продемонстрирован в примере 4. Такие экструдированные пеллеты не удовлетворяют требуемым критериям в отношении целенаправленного местного применения в толстой кишке. Таким образом, подобный подход к разработке фармацевтической композиции не приводит к реализации требуемого принципа "нацеливания на толстую кишку".

Таблица 2: Состав капсулы, содержащей экструдированные пеллеты с будесонидом (негативный пример)

Состав [мг]		
Компонент	Функция	Количество из расчета на одну капсулу
1. Гранулят с действующим веществом		
Будесонид	медицински активный компонент	9,00 мг
Поливинилацетат (Kollicoat SR 30D)	дюрантный полимер, матрицеобразователь	52,50 мг
Моногидрат лактозы	связующее	28,50 мг
Карраген (Gelcarin GP911 NF)	матрицеобразователь, вспомогательное средство при экструзии	240,00 мг
Хлорид кальция	геле- и матрицеобразователь	20,00 мг
Итого:		350,00 мг
2. Устойчивые к действию желудочного сока пеллеты		
Eudragit [®] FS 30 D	растворимый кишечным соком полимер	48,00 мг
Eudragit [®] L 30 D 55	растворимый кишечным соком полимер	12,00 мг
Триэтилцитрат (Citrofol AL)	пластификатор	2,80 мг
Моностеарат глицерина	средство против слипания	3,10 мг
Полиоксиэтилен(20)-сорбитанмоноолеат (Polysorbat [®] 80; твин 80)	смачиватель	1,10 мг
Итого:		417,00 мг
3. Твердожелатиновая капсула		
Желатин с диоксидом титана	оболочка капсулы	97,00 мг
Всего:		514,00 мг

Процесс растворения предлагаемой в изобретении композиции схематично проиллюстрирован на фиг. 3.

5 В отличие от негативного сравнительного примера при применении предлагаемых в изобретении многослойных пеллет наблюдалась полностью иная картина с уровнем действующего вещества в крови. После растворения устойчивой к действию желудочного сока пленки в данном случае запускается уже описанный выше комплексный механизм высвобождения действующего вещества. Уровни будесонида в плазме не нарастают резко, а проявляют
10 модифицированный, замедленный и пролонгированный характер своего изменения на протяжении нескольких часов.

Результаты фармакокинетических исследований подтверждают результаты исследований *in vitro* в примере 1 и ярко демонстрируют тот факт, что действующее вещество на протяжении всего времени прохождения через
15 толстую кишку высвобождается из многослойных пеллет и поэтому поступает в те места, где оно может проявлять свое действие на слизистой оболочке толстой кишки.

В ходе открытого, одноцентрового, рандомизированного фармакокинетического исследования предлагаемые в изобретении многослойные
20 пеллеты сравнивали с твердыми капсулами Буденофальк с дозировкой действующего вещества 3 мг, известными из уровня техники. Средние концентрации действующего вещества в плазме измеряли во времени после однократного перорального приема действующего вещества в дозе 9 мг, при этом биодоступность будесонида из контрольной композиции известна.
25 Результаты сравнительного фармакокинетического исследования представлены в примере 3.

Как следует из данных об уровнях действующего вещества в плазме в примере 3, описанная в уровне техники композиция непригодна для целенаправленной доставки будесонида в толстую кишку. Уровень будесонида в
30 крови возрастает крайне быстро и значительно. Такой характер изменения уровня будесонида в крови нежелателен для реализации принципа нацеливания на толстую кишку, поскольку действующее вещество не поступает в достаточной концентрации к месту своего действия, а уже до этого большой частью всасывается в верхних отделах тонкой кишки и тем самым более не

имеется в распоряжении для локального, соответственно местного действия в толстой кишке. Такое поведение *in vivo* можно объяснить составом данной композиции. Описанные в уровне техники твердые капсулы Буденофальк с дозировкой действующего вещества 3 мг содержат лишь снабженные устойчивым к действию желудочного сока покрытием пеллеты с будесонидом. После прохождения желудка это покрытие растворяется с некоторой задержкой, после чего действующее вещество высвобождается немедленно и полностью. В результате действующее вещество не достигает толстой кишки. Результаты клинического исследования, в ходе которого испытывалась эта описанная в уровне техники композиция, также свидетельствуют о том, что твердые капсулы Буденофальк с дозировкой действующего вещества 3 мг (описанные в ВО 95/08323) непригодны для лечения неспецифического язвенного колита. При этом не удалось продемонстрировать по меньшей мере сравнимой с терапией месалазином эффективности в лечении пациентов с язвенным колитом со степенью выраженности от легкой до умеренной (Gross и др., 2011).

Эффективность и переносимость новых многослойных пеллет проверяли также в ходе открытого клинического исследования. Как описано в примере 5, полученные при этом результаты однозначно подтверждают клиническую эффективность пеллет. Полученные результаты демонстрируют, что предлагаемые в изобретении пеллеты доставляют действующее вещество к требуемому месту назначения и позволяют успешно лечить пациентов, которые страдают язвенным колитом и при лечении которых месалазином не удалось достичь удовлетворительных результатов (невосприимчивость к месалазину).

В отличие от многослойных пеллет выявленный при фармакокинетическом исследовании в примере 4 характер изменения уровня действующего вещества в крови при применении экструдированных пеллет (негативный пример) в большей степени схож с уровнем техники, чем с требуемым целевым профилем у высвобождающей действующее вещество в толстой кишке композиции. Уровни будесонида в крови нарастают даже еще быстрее, чем при применении контрольной композиции, и соответственно также быстро вновь снижаются, в соответствии с чем высвобождение действующего вещества оказывается завершено перед достижением толстой кишки, а будесонид, как очевидно, не достигает ее в сколько-нибудь существенных количествах.

Важные аспекты настоящего изобретения проиллюстрированы на прилагаемых к описанию чертежах и ниже поясняются со ссылкой на них.

На фиг. 1 схематично показан пищеварительный тракт.

На фиг. 2 схематично показана структура предлагаемых в изобретении пеллет для замедленного высвобождения действующего вещества.

На фиг. 3 проиллюстрирован принцип действия предлагаемых в изобретении пеллет в зависимости от конкретной области в пищеварительном тракте.

На фиг. 4 в графическом виде представлены профили высвобождения действующего вещества *in vitro* из разных пеллет, при этом между собой сравнивают пеллеты с действующим веществом, пеллеты со способным к набуханию слоем, пеллеты с дюрантным слоем и устойчивые к действию желудочного сока пеллеты касательно высвобождения из них действующего вещества, причем предлагаемая в изобретении композиция обозначена как устойчивые к действию желудочного сока пеллеты. Условия эксперимента подробнее поясняются в примере 1. Сокращение "SGF" означает "искусственный желудочный сок", а сокращение "SIF" означает "искусственный кишечный сок".

На фиг. 5 в графическом виде представлен профиль высвобождения действующего вещества *in vitro* из предлагаемых в изобретении пеллет со способным к набуханию слоем и без него. Условия эксперимента подробнее поясняются в примере 2. Приведенные на фиг. 5 результаты эксперимента подтверждают, что дюрантный слой без расположенного под ним способного к набуханию слоя не обеспечивает возможность высвобождения действующего вещества.

На фиг. 6 показана характеристика высвобождения действующего вещества *in vivo*, полученная в ходе открытых рандомизированных фармакокинетических исследований. Речь при этом идет о полученных *in vivo* данных, чем объясняются возможные расхождения с полученными *in vitro* данными.

На фиг. 7 представлена диаграмма, которая подтверждает, что с помощью предлагаемых в изобретении композиций фактически возможно эффективное лечение всей толстой кишки. В примере 6 исследовали эффективность и переносимость предлагаемых в изобретении пеллет с будесонидом, при этом на фиг. 7 указана доля пациентов с клинической ремиссией в зависимости от локализации конкретного очага заболевания.

На фиг. 8 в графическом виде проиллюстрирована эффективность предлагаемых в изобретении композиций, измеренная на основании количества кровянистых стулов в неделю. Приведенные на фиг. 8 результаты подтверждают, что в ходе лечения удалось эффективно снизить количество кровянистых стулов в неделю.

С использованием описанных выше материалов и методов определяли различные фармакокинетические профили *in vivo*. Приведенные ниже примеры поясняют изобретение.

Пример 1: Эксперименты с высвобождением будесонида *in vitro* из содержащих его многослойных пеллет (предлагаемая в изобретении композиция)

С целью продемонстрировать эффект, а также влияние отдельных слоев на высвобождение действующего вещества проводили эксперименты *in vitro* с пеллетами с действующим веществом, пеллетами со способным к набуханию слоем, пеллетами с дюрантным слоем и устойчивыми к действию желудочного сока пеллетами из одной партии. Исследование осуществлялось при этом с таким количеством пеллет, которое соответствует дозе будесонида 9 мг. Внешняя твердожелатиновая капсула не оказывает никакого влияния на высвобождение действующего вещества из пеллет и поэтому не предусматривалась в данных экспериментах.

Эксперименты с высвобождением действующего вещества *in vitro* из пеллет охватывали при этом двухстадийное исследование. На первой стадии осуществлялось исследование пеллет в искусственном желудочном соке (рН 1,2) в течение двух часов с последующим переносом испытуемых образцов в искусственный кишечный сок (рН 6,5), а также дальнейшим исследованием высвобождения действующего вещества в течение 7 ч. С целью обеспечить условия для погружения испытуемых образцов в обе среды они содержали по 0,1% полисорбата 80 в качестве смачивателя. Параметры исследования высвобождения действующего вещества были при этом следующими:

– аппаратура для испытания на высвобождение: аппарат 2 согласно европейской фармакопее, описанный в главе 2.9.3 (метод с лопастной мешалкой);

– объем среды высвобождения: 900 мл искусственного желудочного сока (SGF) и 900 мл искусственного кишечного сока (SIF);

– скорость вращения: 75 об/мин;

– температура: $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$;

– среды для проведения испытания:

искусственный желудочный сок (SGF): 0,1н. HCl с 0,1%

полисорбата 80, pH 1,2,

5 искусственный кишечный сок (SIF): фосфатный буфер (KH_2PO_4 , NaCl, NaOH) с 0,1% полисорбата 80, pH 6,5;

– партия испытуемых образцов: 180013457;

– количество испытуемых образцов: $N = 6$;

– взятие проб:

10 пеллеты с действующим веществом: 5, 10, 15, 30, 45, 60 и 120 мин в искусственном желудочном соке,

пеллеты со способным к набуханию слоем: 5, 10, 15, 30, 45, 60 и 120

мин в искусственном желудочном соке, а также 15, 30, 45, 60, 90 и 180

мин в искусственном кишечном соке,

15 пеллеты с дюрантным слоем: 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин в

искусственном желудочном соке, 30, 90, 150, 210, 270, 330, 390 и 420

мин в искусственном кишечном соке,

устойчивые к действию желудочного сока пеллеты: 15, 30, 45, 60, 90 и

120 мин в искусственном желудочном соке, 30, 90, 150, 210, 270, 330,

20 390 и 420 мин в искусственном кишечном соке;

– определение содержания будесонида: ВЭЖХ/УФ ($\lambda = 255 \text{ nm}$).

На фиг. 4 в графическом виде представлены профили высвобождения действующего вещества *in vitro* из отдельных пеллет. Пеллеты с действующим веществом (без покрытия) уже полностью высвобождают действующее вещество в желудочном соке. Через 5 мин в нем растворено более 85% будесонида.

25 Пеллеты со способным к набуханию слоем проявляют незначительное высвобождение действующего вещества на протяжении двухчасового испытания в желудочном соке (менее 5%) и после переноса в среду кишечного сока полностью высвобождают действующее вещество в течение 15 мин (не менее 85%). Такое поведение данных пеллет отражает физико-химические свойства применяемой полиакриловой кислоты (карбомера), которая ввиду своего показателя рKs, составляющего около 6, в зависимости от значения pH среды либо нерастворима, либо способна к набуханию, либо растворима в ней. В

условиях искусственного желудочного сока (рН 1,2) высокомолекулярный полимер акриловой кислоты представлен в протонированной форме и нерастворим. Способный к набуханию слой остается на пеллетах. После переноса в буфер, имитирующий кишечный сок, значение рН возрастает до 5 величины в диапазоне показателя рKs и приводит к частичному депротонированию карбоновых кислот. Вследствие этого молекулы воды могут внедряться в узкий полимерный каркас, что приводит к образованию гелевого каркаса и тем самым к набуханию. Однако в отсутствие дюрантного слоя подобный эффект способного к набуханию слоя не проявляется, и поэтому 10 будесонид высвобождается крайне быстро.

Лишь после нанесения дюрантного слоя на пеллеты со способным к набуханию слоем у пеллет может в полной мере проявляться описанный выше эффект (см. фиг. 4: профиль высвобождения действующего вещества из пеллет с дюрантным слоем). Профиль высвобождения действующего вещества из пеллет 15 с дюрантным слоем в кишечном соке явно изменяется и переходит в требуемую S-образную форму, что связано с замедленным высвобождением будесонида. По истечении примерно 120 мин пребывания в желудочном соке затем достигается полное высвобождение действующего вещества из подобных пеллет с дюрантным слоем в кишечном соке по истечении последующих примерно 20 мин. Преждевременного высвобождения действующего вещества в желудочном соке, таким образом, не происходит.

Однако лишь окончательная композиция с дополнительным устойчивым к действию желудочного сока покрытием проявляет в конечном итоге требуемый для реализации принципа нацеливания на толстую кишку профиль 25 высвобождения действующего вещества, соответствующий предлагаемой в изобретении композиции. Высвобождение будесонида начинается через примерно 90 мин после прохождения желудка. Преждевременного высвобождения в нем действующего вещества, таким образом, не происходит. По истечении этого времени пеллеты прошли тонкую кишку и достигли толстой 30 кишки. После этого действующее вещество непрерывно высвобождается с сигмоидальной кинетикой на протяжении по меньшей мере семи часов. В обобщенном виде высвобождение действующего вещества из предлагаемой в изобретении композиции в такой системе *in vitro* происходит в соответствии со следующими критериями:

– SGF ("simulated gastric fluid", т.е. искусственный желудочный сок), pH 1,2:

через 2 ч: отсутствие высвобождения, что соответствует устойчивости к действию желудочного сока

5 SIF ("simulated intestinal fluid", т.е. искусственный кишечный сок), pH 6,5:

через 270 мин: высвобождение 10-30%

через 330 мин: высвобождение 40-70%

через 540 мин: высвобождение не менее 80%

10 Результаты определения содержания действующего вещества в pellets с ним, pellets со способным к набуханию слоем, pellets с дюрантным слоем и устойчивых к действию желудочного сока pellets посредством ВЭЖХ/УФ подтверждают, что pellets, испытывавшиеся в отдельных исследованиях *in vitro* по высвобождению из них действующего вещества, содержали будесонид в необходимом количестве 9 мг (соответствует его содержанию в одной капсуле).

15 Pellets с действующим веществом: 100,0%

Pellets со способным к набуханию слоем: 101,9%

Pellets с дюрантным слоем: 101,6%

Устойчивые к действию желудочного сока pellets: 100,3%

20 Пример 2: Эксперименты с высвобождением будесонида *in vitro* из pellets с дюрантным слоем, снабженных или не снабженных способным к набуханию слоем

25 С целью продемонстрировать взаимодействие способного к набуханию слоя и дюрантного слоя при высвобождении действующего вещества согласно настоящему изобретению изготавливали содержащие будесонид pellets с дюрантным слоем, снабженные или не снабженные способным к набуханию слоем, в соответствии со следующим составом.

Состав [мг]		
Компонент	Количество из расчета на дозу будесонида 9 мг	
	Партия R020	Партия R029
1. Пеллеты с действующим веществом		
Будесонид	9,00 мг	9,00 мг
Моногидрат лактозы	36,00 мг	36,00 мг
Поливинилпирролидон (Kollidon K25)	2,70 мг	2,70 мг
Полиоксиэтилен(20)-сорбитанмоноолеат (полисорбат 80, твин 80)	0,71 мг	0,71 мг
Тальк	16,50 мг	16,50 мг
Пеллеты из сахара и крахмала	260,00 мг	260,00 мг
Итого:	324,91 мг	324,91 мг
2. Пеллеты со способным к набуханию слоем		
Карбомер	---	24,00 мг
Поливинилпирролидон (Kollidon K25)	---	18,00 мг
Тальк	---	18,00 мг
Итого:	324,91 мг	384,91 мг
3. Пеллеты с дюрантным слоем		
Eudragit [®] RS 12,5	10,50 мг	10,50 мг
Eudragit [®] RL 12,5	4,50 мг	4,50 мг
Триэтилцитрат	1,50 мг	1,50 мг
Тальк	12,0 мг	12,0 мг
Итого:	353,41 мг	413,41 мг

По составу слоя с действующим веществом и способного к набуханию слоя партия R029 соответствует изобретению. Однако в сравнении с изобретением нанесение дюрантного слоя намеренно увеличивали в 1,7 раза. На примере этой

5 испытываемой партии должно быть продемонстрировано, что в отношении высвобождения действующего вещества оба эти слоя в своем взаимодействии, соответственно в своем совместном действии функционируют даже в экстремальных условиях и что тем самым существует надежный эффект способного к набуханию слоя. Пеллеты партии R020 не содержат способный к

10 набуханию слой, и эта партия служила контрольной. За исключением этого различия пеллеты контрольной и испытываемой партии имели идентичный состав. Пеллеты обеих партий не покрывали устойчивой к действию желудочного сока пленкой.

15 Параметры исследования высвобождения действующего вещества были при этом следующими:

– аппаратура для испытания на высвобождение: аппарат 2 согласно европейской фармакопее, описанный в главе 2.9.3 (метод с лопастной мешалкой);

– объем среды высвобождения: 900 мл искусственного кишечного сока (т.е. проверка на устойчивость к действию желудочного сока не проводилась);

– скорость вращения: 75 об/мин;

– температура: $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$;

– среда для проведения испытания:

искусственный кишечный сок (SIF): фосфатный буфер (KH_2PO_4 , NaCl , NaOH) с 0,1% полисорбата, pH 6,5;

– партии испытуемых образцов:

испытуемая партия: R029,

контрольная партия: R020;

– количество испытуемых образцов: $N = 2$;

– взятие проб и определение содержания будесонида: непрерывно путем УФ-измерения непосредственно в процессе (в режиме "онлайн") ($\lambda = 255 \text{ нм}$).

На фиг. 5 в графическом виде представлены профили высвобождения действующего вещества *in vitro* из пеллет испытуемой и контрольной партий. Эффект способного к набуханию слоя является впечатляющим и полностью неожиданным. В то время как из пеллет контрольной партии на протяжении часов не высвобождался никакой будесонид, профиль его высвобождения из пеллет испытуемой партии соответствует профилю по изобретению. Тем самым одновременное присутствие способного к набуханию и дюрантного слоев обеспечивает возможность требуемого замедленного высвобождения будесонида из пеллет. Один только дюрантный слой неработоспособен в этом отношении. Тем самым лишь предлагаемая в изобретении комбинация из способного к набуханию и дюрантного слоев способна обеспечить доставку будесонида к месту его действия, и поэтому оба эти слоя должны совместно рассматриваться как контролирующие высвобождение действующего вещества компоненты композиции.

Пример 3: Фармакокинетические профили капсулы с содержащими будесонид многослойными пеллетами (предлагаемая в изобретении композиция)

и содержащей будесонид капсулы из уровня техники/контроля в экспериментах *in vivo*

В ходе первой фазы открытого рандомизированного исследования фармакокинетики предлагаемой в изобретении композиции по 12 здоровых 5 испытуемых мужского пола принимали натошак по разовой дозе предлагаемой в изобретении композиции (условное обозначение BUX-PVII; 9 мг будесонида) и содержащих будесонид капсул из уровня техники (3×3 мг будесонида за один прием в качестве контрольных пеллет). Важные фармакокинетические 10 параметры представлены ниже в таблице 3.

Таблица 3

	Применение предлагаемых в изобретении пеллет (BUX-PVII)		Применение контрольных пеллет (3×3 мг будесонида)	
	C _{max} (нг/мл)	t _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	t _{max} (ч)
N	12	12	12	12
Среднее (СО)	0,928 (0,755)	7,75 (3,71)	4,60 (4,85)	5,26 (0,81)
Min	0,193	2,00	1,04	4,50
Max	2,62	13,00	16,1	6,50

В таблице 3 N означает количество испытуемых, "Среднее (СО)" означает среднее значение/стандартное отклонение, Min означает минимальное значение, 15 Max означает максимальное значение. В таблице 3 для каждой из величин C_{max} и t_{max} указано соответствующее среднее значение максимального уровня будесонида в плазме крови отдельных пациентов вне зависимости от момента измерения.

Результаты фармакокинетического исследования *in vivo* в графическом виде представлены на фиг. 6. По сравнению со значениями, указанными в 20 таблице 3, на фиг. 6 отдельные значения были измерены в конкретный момент времени и было рассчитано соответствующее среднее значение. Поэтому значения, указанные в таблице 3, отличаются от значений на фиг. 6.

Пример 4: Фармакокинетические профили капсулы с содержащими будесонид экструдированными пеллетами (негативный пример) в экспериментах 25 *in vivo*

В ходе первой фазы открытого рандомизированного исследования фармакокинетики содержащих будесонид экструдированных пеллет 16 здоровых испытуемых мужского пола принимали натошак за один прием по разовой дозе

содержащих будесонид экструдированных пеллет (с дозировкой будесонида 9 мг в одной желатиновой капсуле). Важные фармакокинетические параметры представлены ниже в таблице 4. В таблице 4 для каждой из величин C_{\max} и t_{\max} также указано соответствующее среднее значение максимального уровня будесонида в плазме крови отдельных пациентов вне зависимости от момента измерения.

Таблица 4

Применение содержащих будесонид экструдированных пеллет (BUX-E)		
	C_{\max} (нг/мл)	t_{\max} (ч)
N	16	16
Среднее (СО)	2,478 (0,9683)	3,97 (1,407)
Min	0,913	2,00
Max	3,95	7,00

Приведенные в таблицах 3 и 4 данные подтверждают, что лишь при применении предлагаемых в изобретении пеллет удалось достичь позднего высвобождения действующего вещества ($t_{\max} = 7,75$), тогда как при применении пеллет из уровня техники наблюдалось значение t_{\max} , равное 5,26, а при применении экструдированных пеллет – значение t_{\max} , равное 3,97.

Пример 5

Результаты, полученные в данном примере, в графическом виде представлены на фиг. 6. На фиг. 6 показан график изменения уровня будесонида в плазме в функции времени по результатам открытых одноцентровых рандомизированных фармакокинетических исследований. На графике представлены соответствующие средние значения уровня будесонида в плазме крови всех пациентов в соответствующий момент измерения. В отличие от этого для указанных в таблице 3, соответственно 4 значений не играет роли, когда у того или иного пациента было измерено соответствующее значение C_{\max} , соответственно t_{\max} . Наряду с предлагаемой в изобретении композицией испытывали другие опытные образцы содержащей будесонид лекарственной композиции. Схематично показанная на фиг. 2 композиция с условным обозначением BUX-PVII позволяет оптимально реализовать принцип нацеливания на толстую кишку. Достижимый профиль высвобождения действующего вещества *in vivo* должен после фазы задержки обеспечивать его

высвобождение равномерно на протяжении более продолжительного периода времени при одновременно низком уровне в сыворотке и плазме. Средние концентрации будесонида в плазме измеряли после однократного приема содержащих его пеллет во времени. На фиг. 6 в графическом виде представлены результаты для двух контрольных композиций (BUX-E и контроль) и для предлагаемой в изобретении композиции (BUX-PVII).

Лишь предлагаемая в изобретении композиция проявляет требуемый профиль высвобождения действующего вещества: явная задержка начала его высвобождения (около 3 ч), платоподобный уровень будесонида в плазме на протяжении длительного периода времени (в течение примерно 8 ч) и в сравнении явно более низкий уровень будесонида в плазме.

В данном исследовании профили концентраций будесонида в плазме при применении предлагаемой в изобретении лекарственной композиции были во времени гомогеннее с малым разбросом между отдельными участниками клинического исследования.

Пример 6

В ходе открытого клинического исследования длительностью 8 недель проверяли эффективность и переносимость опытного образца новой принимаемой перорально композиции с 9 мг будесонида, которую принимали один раз в день. Цель данного исследования состояла в достижении клинической ремиссии, определяемой по показателю активности заболевания не более 4 (индекс активности колита, ИАК) и по субпоказателям 1 и 2 ИАК, каждый из которых равен 0. Субпоказатель 1 ИАК со значением 0 описывает частоту стула менее 18 в неделю, а субпоказатель 2 ИАК со значением 0 описывает состояние, при котором за неделю отсутствует или допускается максимум 1 кровянистый стул. В данном исследовании лечили пациентов с активным язвенным колитом, лечение которых содержащим месалазин препаратом в качестве стандартной терапии оказалось безуспешным. Такое предварительное лечение должно было быть прекращено до начала клинического исследования перед первым приемом исследуемого лекарственного препарата.

Курс лечения проходил в общей сложности 61 пациент, из которых 52 пациента завершили исследование согласно протоколу. Доля пациентов, которые достигли цели исследования, т.е. первичной ("твердой") конечной точки, приведена в таблице 5. В так называемой FAS-группе объединены все пациенты,

5 которых лечили испытуемым препаратом по меньшей мере однократно. В так называемой РР-группе объединены те пациенты, которые закончили исследование согласно протоколу. В обеих анализируемых группах удалось достичь примерно 50%-ной частоты ремиссии в этой невосприимчивой к месалазину популяции, принимавшей участие в исследовании.

Таблица 5: Анализ первичной конечной точки

Анализируемая группа	Количество (%) пациентов с клинической ремиссией 1-го типа в конце исследования			
	Всего			ДИ ¹ 95% по методу Клоппера-Пирсона
	N	n	%	
FAS	61	29	47,5	[34,60%, 60,73%]
РР	52	28	53,8	[39,47%, 67,77%]

Примечание:

¹ДИ означает "доверительный интервал";

10 FAS (от *англ.* "full analysis set") означает "популяция полного анализа";

РР (от *англ.* "per protocol set") означает "выборка пациентов, данные которых соответствуют протоколу".

15 В данном исследовании удалось продемонстрировать, что предлагаемая в изобретении композиция фактически оказывает эффективное действие на протяжении всей толстой кишки (фиг. 7). Сопоставляемая эффективность, измеренная на основании частоты клинической ремиссии, не проявляет никакого значительного различия в разных отделах толстой кишки. При этом удалось также эффективно сократить количество стулов в неделю и количество кровянистых стулов в неделю (фиг. 8). В данном исследовании оказалось
20 возможным эффективное и безопасное применение предлагаемой в изобретении композиции. Безопасность применения подтверждается измерением уровня кортизола в утреннее время. Измеренные средние значения остаются в нормальных допустимых пределах от 6,2 до 18 мкг/дл.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

(первоначальная)

5 1. Пеллета с многослойным покрытием для замедленного высвобождения действующего вещества прежде всего в дистальных отделах толстой кишки, имеющая следующие компоненты:

а) исходную пеллету, которая состоит только из инертного материала и не содержит никакого фармацевтически активного действующего вещества внутри себя,

10 б) слой с действующим веществом, который нанесен непосредственно на исходную пеллету а) и кроме действующего вещества содержит пленкообразующие вспомогательные вещества,

в) способный к набуханию слой, который нанесен непосредственно на слой б) с действующим веществом и содержит способные к набуханию материалы, которые набухают при контакте с кишечным соком,

15 г) дюрантный слой, который нанесен непосредственно на слой в),

д) наружное покрытие, которое не растворяется при значении рН менее 5,5, но хорошо растворяется при значении рН, которое больше 6,0, и нанесено непосредственно на слой г),

20 при этом действующее вещество представляет собой будесонид или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Пеллета по п. 1, **отличающаяся тем**, что исходная пеллета (а) имеет средний диаметр от 0,2 до 2,0 мм, при этом по меньшей мере 90% частиц имеют 25 размеры в указанных пределах, а исходные пеллеты имеют шарообразную форму с однородным характером поверхности.

3. Пеллета по п. 2, при этом по меньшей мере 95% частиц имеют размеры, которые находятся в пределах от 0,2 до 2,0 мм.

30

4. Пеллета по одному из пп. 1-3, **отличающаяся тем**, что слой (б) с действующим веществом наряду с будесонидом в качестве него содержит наполнитель, связующее и смачиватель, а также антиадгезив.

5. Пеллета по одному из пп. 1-4, **отличающаяся тем**, что действующее вещество представляет собой микронизированный будесонид, у которого отдельные частицы имеют на 100% размер менее 10 мкм и на по меньшей мере 95% имеют размер менее 5 мкм.

5

6. Пеллета по одному из пп. 1-5, **отличающаяся тем**, что способный к набуханию слой (в) содержит гомополимерную полиакриловую кислоту типа А в качестве агента набухания, связующее и антиадгезив.

10 7. Пеллета по одному из пп. 1-6, **отличающаяся тем**, что дюрантный слой (г) представляет собой комбинацию из сополимера метакрилата аммония (тип А) и сополимера метакрилата аммония (тип В).

15 8. Пеллета по одному из предыдущих пунктов, **отличающаяся тем**, что наружное покрытие (д), которое не растворяется при значении рН ниже 6,0, представляет собой сополимер поли(мет)акриловой кислоты и поли(мет)акрилата с соотношением между поли(мет)акриловой кислотой и полиметилметакрилатом 1:1.

20 9. Пеллета по одному из пп. 1-8, **отличающаяся тем**, что при высвобождении действующего вещества *in vitro* в искусственном желудочном соке со значением рН 1,2 в течение периода времени продолжительностью до 2 часов в основном не происходит высвобождение будесонида, а в искусственном кишечном соке при значении рН 6,5 по истечении 270 мин высвобождается от 10
25 до 30%, по истечении 330 мин – от 40 до 70%, а по истечении 540 мин – более 80% будесонида в качестве действующего вещества.

30 10. Пеллета по одному из пп. 1-9, **отличающаяся тем**, что *in vivo* согласно условиям испытания при фармакокинетическом исследовании высвобождается менее 30% действующего вещества в течение четырех часов.

11. Пеллета по одному из пп. 1-10, **отличающаяся тем**, что *in vivo* согласно условиям испытания при фармакокинетическом исследовании максимальная

концентрация в плазме достигается в среднем лишь по истечении самое раннее 7,0-7,5 ч.

5 12. Быстрорастворяющаяся в желудке капсула, **отличающаяся тем**, что она содержит множество пеллет по пп. 1-11.

13. Капсула по п. 12, **отличающаяся тем**, что она представляет собой легкорастворяющуюся в желудке желатиновую капсулу.

10 14. Капсула по п. 13, **отличающаяся тем**, что содержащиеся в ней пеллеты содержат будесонид в количестве от 3 до 9 мг.

15 15. Пакет-саше, **отличающийся тем**, что он содержит пеллеты по пп. 1-12 в таком количестве, при котором содержание будесонида в одном пакете-саше составляет от 3 до 9 мг.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

(измененная в соответствии со ст. 34(2)(b) Договора РСТ)

5 1. Пеллета с многослойным покрытием для замедленного высвобождения действующего вещества прежде всего в дистальных отделах толстой кишки, имеющая следующие компоненты:

а) исходную пеллету, которая состоит только из инертного материала и не содержит никакого фармацевтически активного действующего вещества внутри себя,

10 б) слой с действующим веществом, который нанесен непосредственно на исходную пеллету а) и кроме действующего вещества содержит пленкообразующие вспомогательные вещества,

15 в) способный к набуханию слой, который нанесен непосредственно на слой б) с действующим веществом и содержит способные к набуханию материалы, которые набухают при контакте с кишечным соком,

г) дюрантный слой, который не растворяется при контакте с кишечным соком, но становится проницаемым для жидкостей и который нанесен непосредственно на слой в),

20 д) наружное покрытие, которое не растворяется при значении рН менее 5,5, но хорошо растворяется при значении рН, которое больше 6,0, и нанесено непосредственно на слой г), при этом действующее вещество представляет собой будесонид или его фармацевтически приемлемую соль.

25 2. Пеллета по п. 1, **отличающаяся тем**, что исходная пеллета (а) имеет средний диаметр от 0,2 до 2,0 мм, при этом по меньшей мере 90% частиц имеют размеры в указанных пределах, а исходные пеллеты имеют шарообразную форму с однородным характером поверхности.

30 3. Пеллета по п. 2, при этом по меньшей мере 95% частиц имеют размеры, которые находятся в пределах от 0,2 до 2,0 мм.

4. Пеллета по одному из пп. 1-3, **отличающаяся тем**, что слой (б) с действующим веществом наряду с будесонидом в качестве него содержит наполнитель, связующее и смачиватель, а также антиадгезив.

5. Пеллета по одному из пп. 1-4, **отличающаяся тем**, что действующее вещество представляет собой микронизированный будесонид, у которого отдельные частицы имеют на 100% размер менее 10 мкм и на по меньшей мере 95% имеют размер менее 5 мкм.

10. 6. Пеллета по одному из пп. 1-5, **отличающаяся тем**, что способный к набуханию слой (в) содержит гомополимерную полиакриловую кислоту типа А в качестве агента набухания, связующее и антиадгезив.

15. 7. Пеллета по одному из пп. 1-6, **отличающаяся тем**, что дюрантный слой (г) представляет собой комбинацию из сополимера метакрилата аммония (тип А) и сополимера метакрилата аммония (тип В).

20. 8. Пеллета по одному из предыдущих пунктов, **отличающаяся тем**, что наружное покрытие (д), которое не растворяется при значении рН ниже 6,0, представляет собой сополимер поли(мет)акриловой кислоты и поли(мет)акрилата с соотношением между поли(мет)акриловой кислотой и полиметилметакрилатом 1:1.

25. 9. Пеллета по одному из пп. 1-8, **отличающаяся тем**, что при высвобождении действующего вещества *in vitro* в искусственном желудочном соке со значением рН 1,2 в течение периода времени продолжительностью до 2 часов в основном не происходит высвобождение будесонида, а в искусственном кишечном соке при значении рН 6,5 по истечении 270 мин высвобождается от 10 до 30%, по истечении 330 мин – от 40 до 70%, а по истечении 540 мин – более
30. 80% будесонида в качестве действующего вещества.

10. Пеллета по одному из пп. 1-9, **отличающаяся тем**, что *in vivo* согласно условиям испытания при фармакокинетическом исследовании высвобождается менее 30% действующего вещества в течение четырех часов.

11. Пеллета по одному из пп. 1-10, **отличающаяся тем**, что *in vivo* согласно условиям испытания при фармакокинетическом исследовании максимальная концентрация в плазме достигается в среднем лишь по истечении самое раннее
5 7,0-7,5 ч.

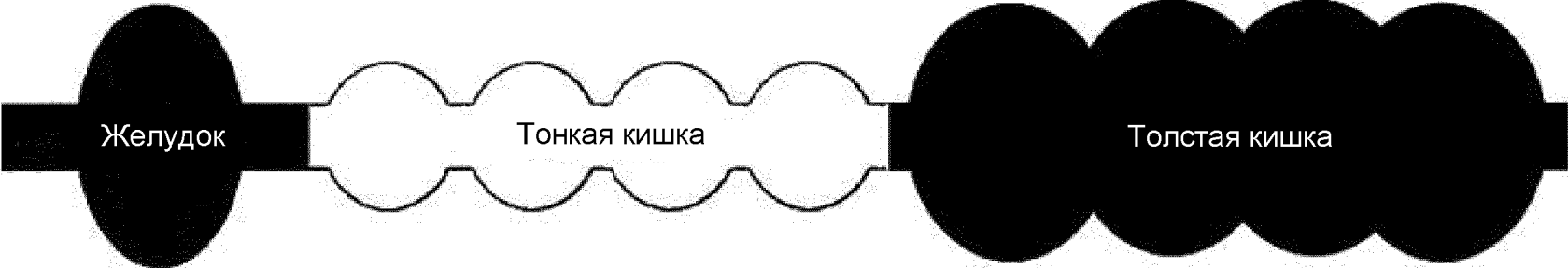
12. Быстрорастворяющаяся в желудке капсула, **отличающаяся тем**, что она содержит множество пеллет по пп. 1-11.

10 13. Капсула по п. 12, **отличающаяся тем**, что она представляет собой легкорастворяющуюся в желудке желатиновую капсулу.

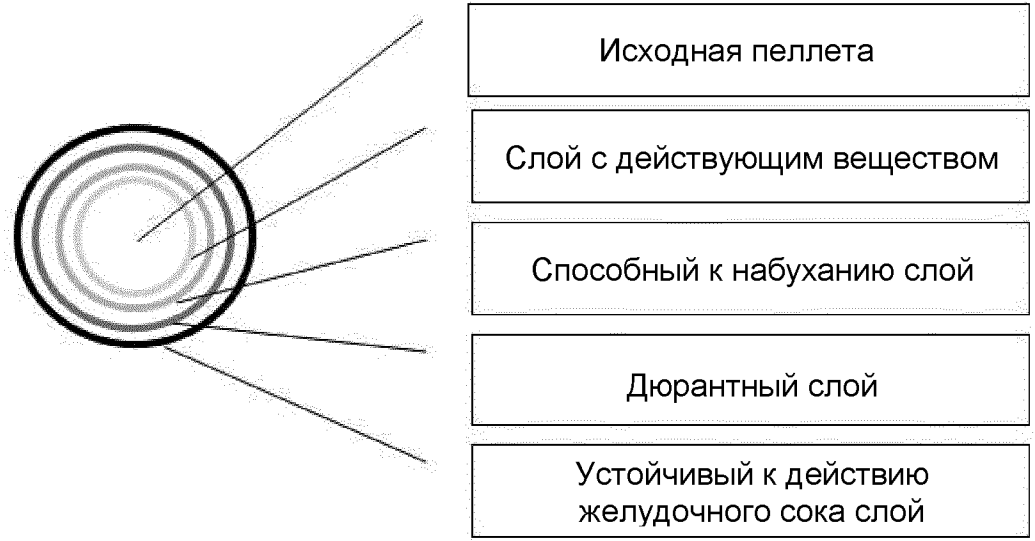
14. Капсула по п. 13, **отличающаяся тем**, что содержащиеся в ней пеллеты содержат будесонид в количестве от 3 до 9 мг.
15

15. Пакет-саше, **отличающийся тем**, что он содержит пеллеты по пп. 1-12 в таком количестве, при котором содержание будесонида в одном пакете-саше составляет от 3 до 9 мг.

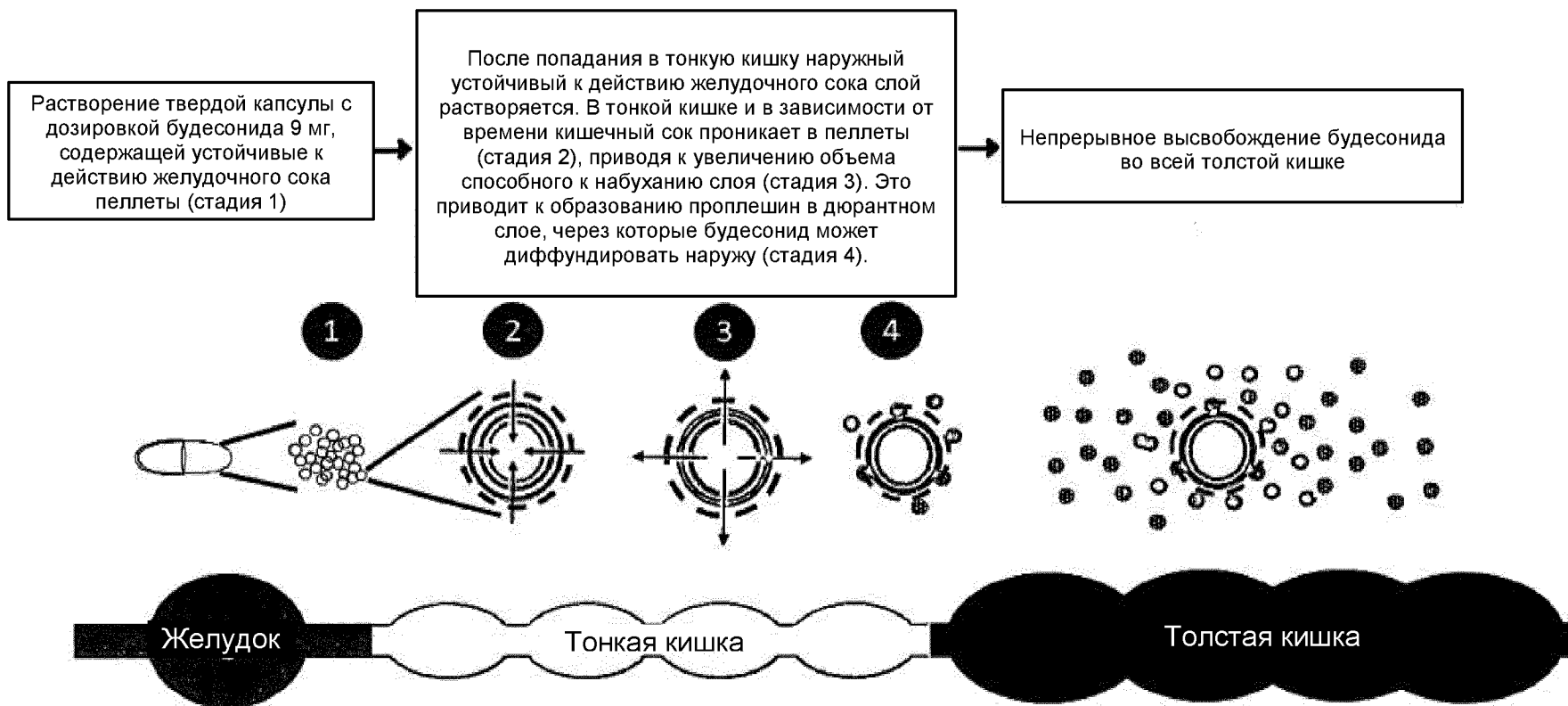
ФИГ. 1



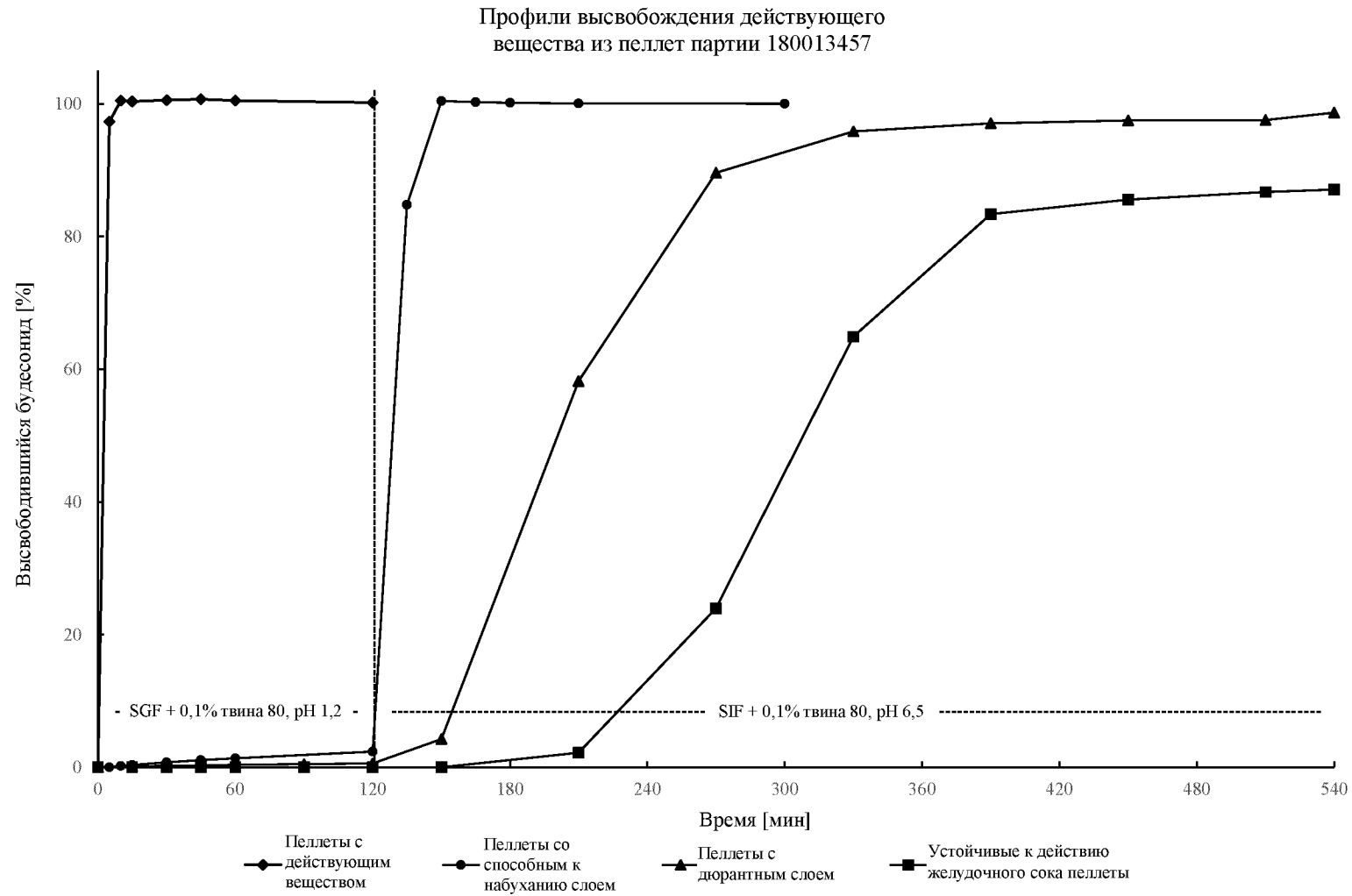
ФИГ. 2



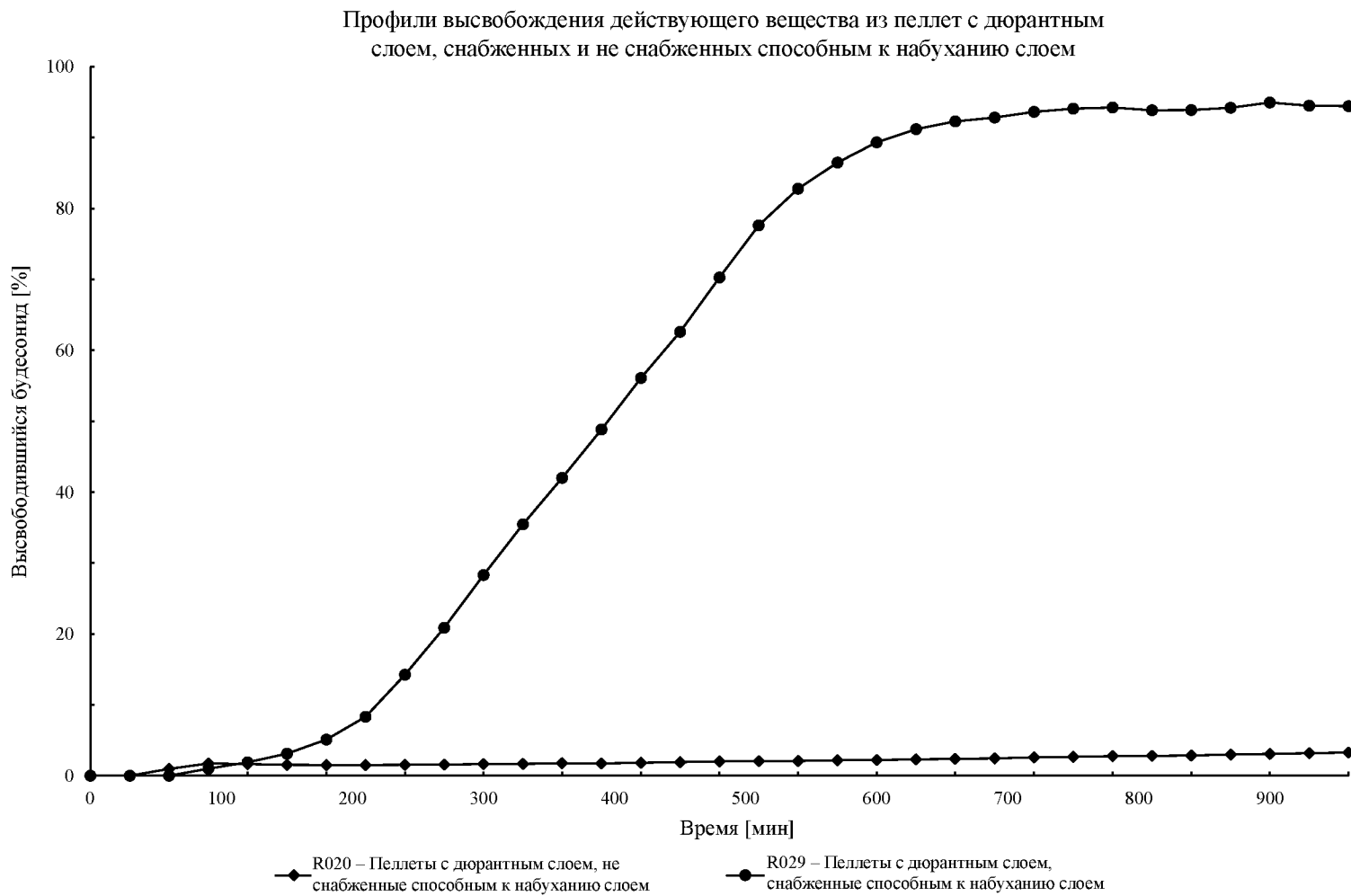
ФИГ. 3



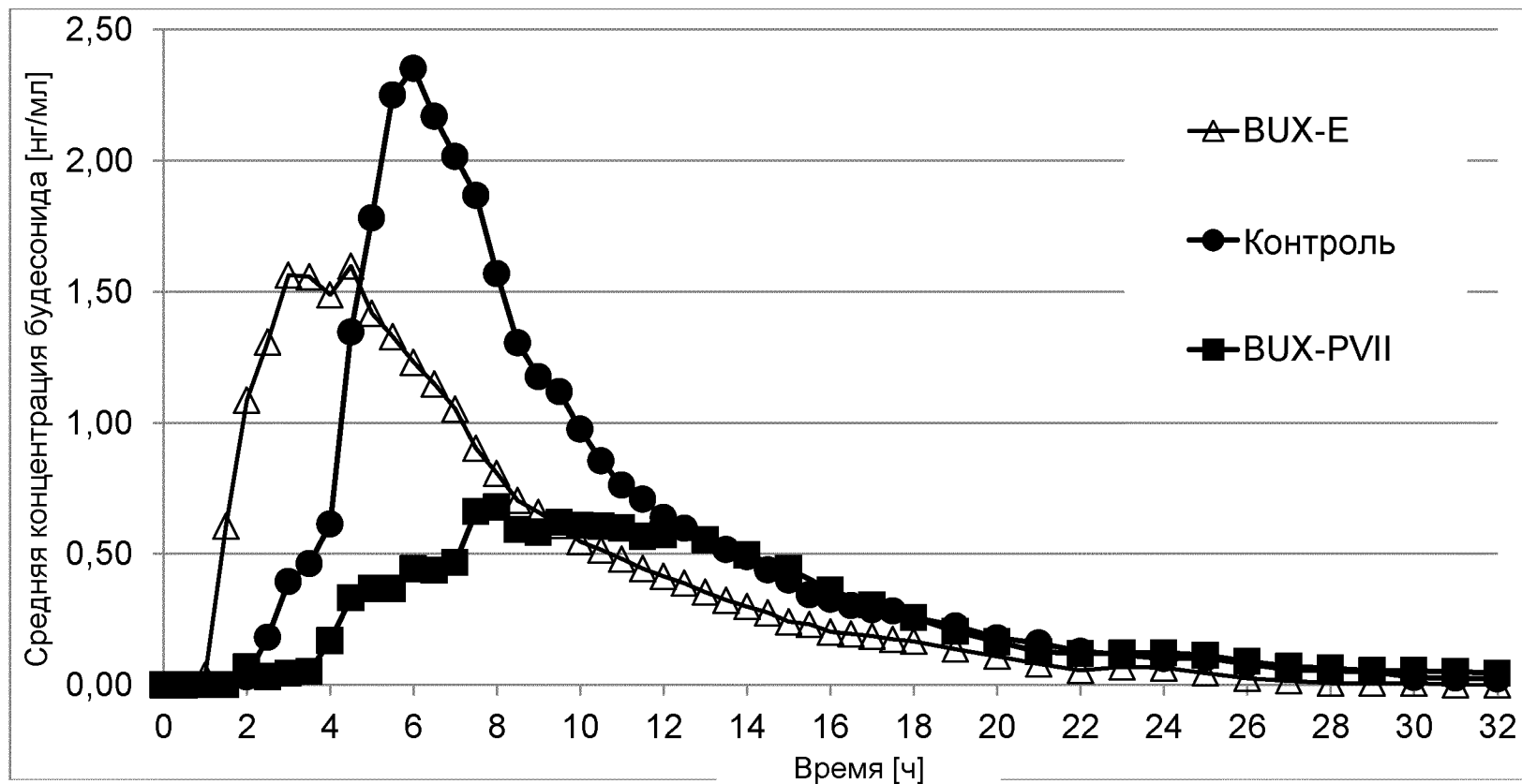
ФИГ. 4



ФИГ. 5

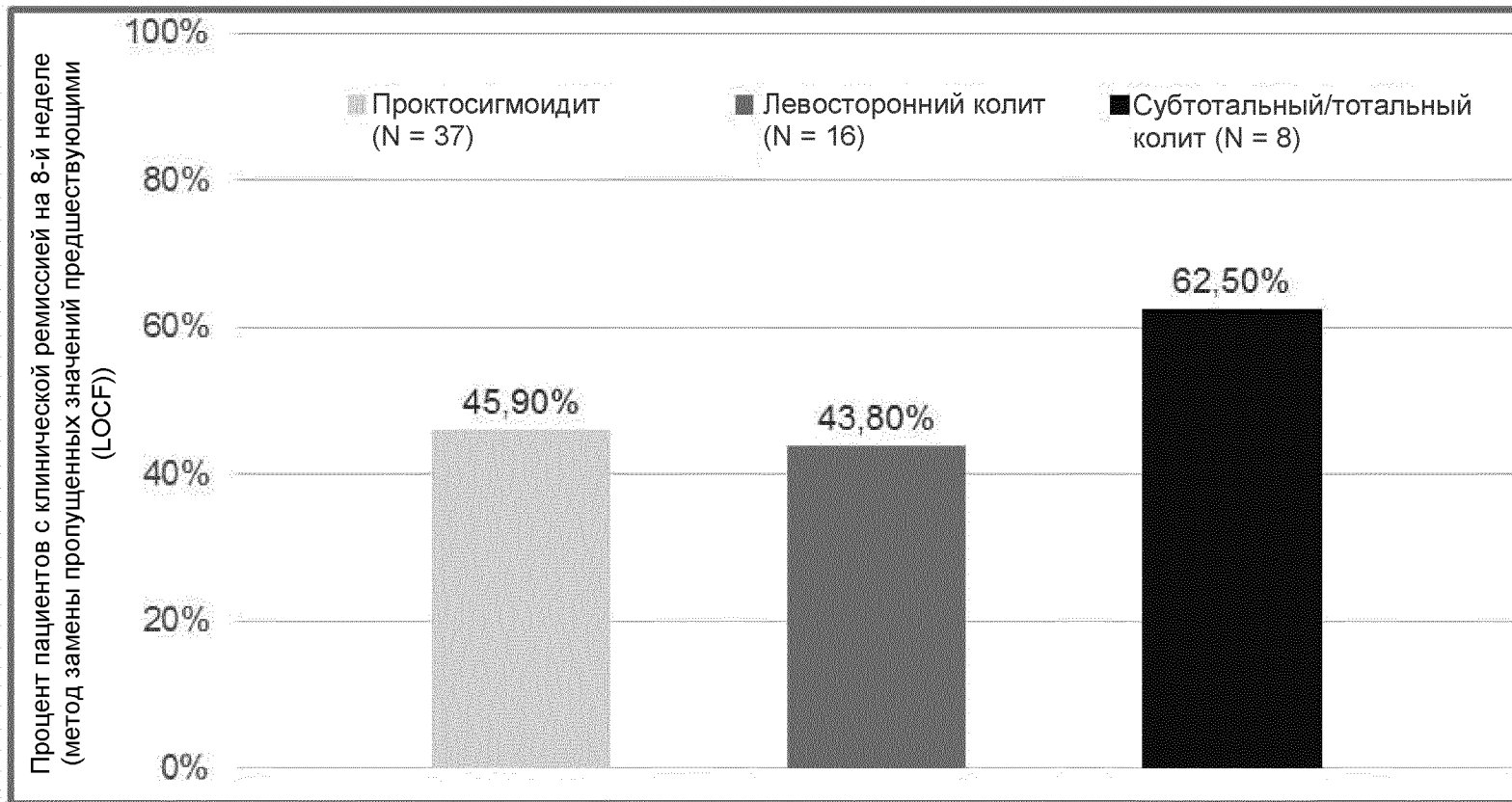


ФИГ. 6



Легенда:
BUX-E: содержащие будесонид pellets экструдированного типа (сравнение)
Контроль: капсулы с будесонидом из уровня техники
BUX-PVII: предлагаемая в изобретении лекарственная композиция

ФИГ. 7



ФИГ. 8

