

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **039558**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.02.10**

(21) Номер заявки  
**201691034**

(22) Дата подачи заявки  
**2014.11.06**

(51) Int. Cl. **A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 31/7076** (2006.01)

---

(54) **КОМПОЗИЦИИ В ФОРМЕ ТАБЛЕТКИ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ  
ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ**

---

(31) **MI2013A001906; 61/989,645**

(32) **2013.11.18; 2014.05.07**

(33) **IT; US**

(43) **2016.09.30**

(86) **PCT/IB2014/065852**

(87) **WO 2015/071806 2015.05.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ГНОСИС СПА (IT)**

(72) Изобретатель:  
**Джованноне Даниэле, Мираглиа  
Николо, Берна Марко (IT)**

(74) Представитель:  
**Гончаров В.В. (BY)**

(56) **WO-A2-2007113885  
US-A1-2005181047**

Doug Nelson ET AL: "Effects of Magnesium Stearate on Tablet Properties", 23 July 2009 (2009-07-23), XP055117008, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.osd.rutgers.edu/gs/09papers/PharmaDC.pdf> [retrieved on 2014-05-08] abstract page 8, left-hand column, paragraph 1

DUERIG T ET AL: "MECHANISTIC EVALUATION OF BINARY EFFECTS OF MAGNESIUM STEARATE AND TALC AS DISSOLUTION RETARDANTS AT 85% DRUG LOADING IN AN EXPERIMENTAL EXTENDED-RELEASE FORMULATION", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, vol. 86, no. 10, 1 October 1997 (1997-10-01), pages 1092-1098, XP000699740, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1021/JS970052V abstract page 1092, right-hand column, paragraph 2 page 1096, left-hand column, lines 16-17, paragraph 1 page 1096, right-hand column, lines 1-2, paragraph 1  
**WO-A1-03043608**

(57) Настоящее изобретение относится к твердой нутрицевтической и/или фармацевтической композиции в форме таблетки с замедленным высвобождением активного вещества для перорального введения, включающей: а) ядро, содержащее донор метильных групп, выбираемый из SAME или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, и б) наружную оболочку, содержащую шеллак и/или его фармацевтически приемлемую соль, стеарат магния и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, при том, что шеллак и/или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве от 0,5 до 10% от общего веса, и стеарат магния содержится в наружной оболочке в количестве от 10 до 20% от веса наружной оболочки. Оболочка указанной композиции в твердой форме способствует попаданию донора метильных групп, предпочтительно SAM и/или его фармацевтически приемлемой соли, в отдел желудка в неизменном виде и его продолжительному и полному высвобождению при прохождении по всему желудочно-кишечному тракту.

**B1****039558****039558 B1**

Настоящее изобретение относится к нутрицевтической и/или фармацевтической композиции в твердой лекарственной форме с замедленным высвобождением (активного вещества) для перорального введения, содержащей:

а) ядро, содержащее донор метильных групп и как минимум один фармацевтически приемлемый эксципиент, и

б) наружную оболочку, содержащую шеллак и/или его фармацевтически приемлемую соль, стеарат магния, и как минимум один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Оболочка указанной композиции в твердой форме способствует попаданию донора метильных групп, предпочтительно S-аденозил-L-метионину (SAME) и/или его фармацевтически приемлемой соли, в отдел желудка в неизменном виде и его продолжительному и полному высвобождению при прохождении по всему желудочно-кишечному тракту.

#### Уровень техники

S-аденозил-L-метионин (SAM) присутствует во всех живых организмах, являясь самым важным метилирующим агентом в клеточном метаболизме.

При недостатке этой важной молекулы в организме человека запускаются некоторые заболевания, такие как остеоартрит, цирроз печени, фиброзно-кистозная дегенерация, депрессивные состояния, старческие болезни, такие как болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона. Пониженный уровень SAM также приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и неврологических расстройств, предположительно, связанных с увеличением гомоцистеина в плазме.

Данная молекула существует в двух диастереоизомерных формах:

(S,S)-S-аденозил-L-метионин и

(R,S)-S-аденозил-L-метионин,

из них только первая является биологически активной формой.

Естественная неустойчивость молекулы, т.е. тенденция к рацемизации, и ее химическая нестабильность при температурах выше 0°C на протяжении длительного времени ограничивали применение экзогенного SAM в случаях, когда необходимым являлось его введение в рацион.

SAM применяют, главным образом, перорально. Композиции SAM в твердой форме для перорального введения в виде покрытых оболочкой таблеток или капсул позволили устранить другие недостатки его применения, такие как раздражение слизистых оболочек, вызванных действием SAM, а также способствовали маскировке неприятного вкуса.

Покрытые оболочкой таблетки, растворимость которых зависит от уровня pH, широко представлены на рынке. Во многих из них применены пленкообразующие вещества на основе полимеров акриловой или метакриловой кислоты, таких как, например, Eudragit™, демонстрирующий отличную устойчивость во внутрижелудочной среде и, одновременно, быстрое и полное растворение в нейтральной щелочной среде, такой как в кишечнике. Однако Eudragit™ до настоящего времени не признан в качестве оболочки для пищевых продуктов в связи с развитием фармацевтической отрасли.

Одним из основных недостатков перорального применения SAM является необходимость приема больших порций препарата для лечения: порцией традиционно считают пероральное введение 800-1600 мг SAM в день ежедневно, часто принимаемое несколькими порциями, составляющими в сумме ежедневную порцию приема. В ряде клинических исследований положительный результат приема SAM отмечен при введении 200-1600 мг/день ежедневно (Mischoulon D et al., Am. J. Clin. Nutr. 76 (5), 1158S - 2002). Прием такой большой порции препарата необходим для компенсации его достаточно низкой биодоступности несмотря на хорошую растворимость молекулы. In vitro исследования клеточного поглощения эпителиальных раковых клеток толстой кишки демонстрируют, каким образом низкая биодоступность SAM при пероральном введении препарата может быть соотнесена скорее с трудностями всасывания молекулы, чем с ее быстрым метаболизмом (McMillan et al., J. Pharm. Pharmacol. 57, 599 - 2005). Все вышеописанное показывает, что всасывание SAM при пероральном введении является актуальной проблемой и насколько необходимы все возможные решения, способные привести к улучшению его поглощения. В предшествующем уровне техники известны некоторые композиции для перорального введения с возможностью контроля и оптимизации высвобождения SAM из таблетки и, следовательно, его всасывания в кишечнике.

Патент US 8329208 раскрывает композицию двухслойной оболочки для улучшения профиля высвобождения SAM и высвобождения максимально возможного количества молекулы в среде с определенным уровнем pH, соответствующей определенному отделу пищеварительной системы.

Данная композиция обеспечивает растворение до 90% включительно оболочки в течение 60 мин при pH 6,0, т.е. при уровне pH ниже, чем pH 6,8, принятый фармакопеей для стандартных кишечнорастворимых оболочек.

Однако большое количество данных в литературе подтверждают, что SAM в действительности всасывается в различных отделах желудочно-кишечного тракта, включая слизистую оболочку щеки, с различной степенью эффективности. Данные позволяют предположить, что невозможно ограничить всасывание SAM небольшим участком пищеварительной системы.

Международные заявки на изобретения WO 2011/012989 и WO 2010/009449 раскрывают способы

получения таблеток, содержащих SAM, покрытых оболочкой, обеспечивающей замедленное высвобождение активного вещества.

В WO 2010/009449, высвобождение SAM происходит постоянно в независимости от pH среды до максимально возможных 60-80% SAM в течение 16-18 ч. Из вышесказанного следует, что высвобождение активного компонента не полное и происходит в течение слишком длительного периода времени. Известно, что через 12 ч после попадания в пищеварительный тракт продукт попадает в толстый кишечник, где всасывание большинства веществ минимальное.

С другой стороны, WO 2011/012989 предлагает ряд различных решений, направленных на повышение всасывания фракции SAM, заключающихся, главным образом, в увеличении времени нахождения SAM в желудочно-кишечном тракте или в добавлении модуляторов плотных контактов, ослабляющих клеточные структуры, которые ограничивают поглощение молекул эпителием через парацеллюлярное пространство. Однако оболочка или композиция, обладающие способностью к обеспечению непрерывного высвобождения SAM на всем протяжении кишечника, так и не раскрыты.

Более того, в обеих упомянутых заявках на изобретение профили растворимости не обладают характеристиками устойчивости к действию желудочного сока, т.е. процент высвобождения SAM ниже 10% в течение первых двух часов нахождения в среде с pH 1,2.

Таким образом, очевидна необходимость в гастрорезистентных композициях для перорального введения лекарственного вещества, обеспечивающих полное и непрерывное высвобождение SAM с максимальным уровнем всасывания в системе пищеварения.

#### **Краткое описание чертежей**

Фиг. 1: профиль растворимости для 6 таблеток 004: 0-2 ч: буферный раствор с pH 1,2, моделирующий среду желудка; 2-12 ч: буферный раствор с pH 6,8, моделирующий среду двенадцатиперстной кишки.

Фиг. 2А: профиль растворимости для 6 таблеток партии 007 при T=0 и T=6 месяцев (стресс-исследование): 0-2 ч: буферный раствор с pH 1,2, моделирующий среду желудка; 2-12 ч: буферный раствор с pH 6,8, моделирующий среду двенадцатиперстной кишки.

Фиг. 2В: профиль растворимости для 6 таблеток партии 016С при T=0 и T=12 месяцев (срок годности): 0-2 ч: буферный раствор с pH 1,2, моделирующий среду желудка; 2-12 ч: буферный раствор с pH 6,8, моделирующий среду двенадцатиперстной кишки.

Фиг. 3А: профиль растворимости для 6 таблеток партии 010С при T=0 (стресс-исследование): 0-2 ч: буферный раствор с pH 1,2, моделирующий среду желудка; 2-12 ч: буферный раствор с pH 6,8, моделирующий среду двенадцатиперстной кишки.

Фиг. 3В: профиль растворимости для 6 таблеток партии 024С при T=0 (срок годности): 0-2 ч: буферный раствор с pH 1,2, моделирующий среду желудка; 2-12 ч: буферный раствор с pH 6,8, моделирующий среду двенадцатиперстной кишки.

#### **Подробное описание**

Неожиданно обнаружили, что композиция, содержащая шеллак и стеарат магния, используемая в качестве оболочки твердого лекарственного средства для перорального введения композиций SAM, обеспечивает одновременно и устойчивость к действию желудочного сока и высвобождение лекарственного вещества с линейной кинетикой выхода (нулевого порядка) во всем пищеварительном тракте в течение более 12 ч, что соответствует времени нахождения молекулы в пищеварительном тракте, достаточному для всасывания поступивших веществ.

Данная оболочка состоит из однослойного пленочного покрытия, придающего вышеописанные фармакокинетические характеристики и обеспечивающего устойчивость молекулы, что исключает необходимость в двойной пленочной оболочке.

Подобная кинетика высвобождения лекарственного вещества (нулевого порядка), следовательно, может обеспечить количество SAM в пищеварительном тракте в пределах концентрации, определяемой как терапевтическое окно, в течение более 10 ч после поступления в отдел желудка. Это позволяет осуществлять ежедневное однократное введение SAM с максимально возможной терапевтической эффективностью по сравнению с описанной в предшествующем уровне техники.

Следовательно, первым объектом заявленного изобретения является нутрицевтическая и/или фармацевтическая композиция в твердой форме для перорального введения с замедленным высвобождением (активного вещества), содержащая:

а) ядро, содержащее донор метильных групп и, как минимум, один фармацевтически приемлемый эксципиент, и

б) наружную оболочку, содержащую шеллак и/или его фармацевтически приемлемую соль, стеарат магния, и, как минимум, один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Предпочтительно указанная композиция состоит из:

а) ядра, содержащего донор метильных групп и, как минимум, один фармацевтически приемлемый эксципиент, и

б) наружной оболочки, содержащей шеллак и/или его фармацевтически приемлемую соль, стеарат магния, и, как минимум, один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Следовательно согласно предпочтительному воплощению заявленного изобретения, вышеуказанная

композиция содержит однослойную наружную оболочку, т.е. между ядром и вышеупомянутой наружной оболочкой не содержится других дополнительных слоев.

Согласно настоящему изобретению указанная композиция в твердой форме для перорального введения представлена смесью, таблеткой, капсулой и гранулятом, предпочтительно таблеткой.

В контексте описания настоящего изобретения термин "замедленное высвобождение" понимают как отсроченное, пролонгированное и контролируемое высвобождение (активного вещества).

Согласно настоящему изобретению под термином "донор метильных групп" понимают соединение, обладающее способностью к переносу метильной группы на акцептор других соединений в контексте реакций метаболизма, такой метаболизм известен как одноуглеродный метаболизм.

В соответствии с настоящим изобретением донора метильных групп выбирают из SAM или его фармацевтически приемлемой соли, триметилглицина, диметилглицина, витамина B12, фолата, восстановленного фолата или их смеси; предпочтительно, выбирают из SAM или его фармацевтически приемлемой соли, восстановленного фолата или их смеси.

В контексте заявленного изобретения под "восстановленным фолатом" понимают производное фолиевой кислоты (фолат), имеющий более низкую степень окисления соответствующего фолата благодаря сокращенному фрагменту птеридинового кольца, в качестве примера перечислены ниже компоненты за исключением фолиевой кислоты.

Согласно настоящему изобретению примерами подходящего фолата и восстановленного фолата являются: фолиевая кислота, (6S)-5-метилтетрагидрофолиевая кислота [(6S)-5-MTHF] или их фармацевтически приемлемая соль.

Согласно настоящему изобретению предпочтительным восстановленным фолатом является соль (6S)-5-метилтетрагидрофолиевой кислоты.

Согласно настоящему изобретению особенно предпочтительными примерами солей (6S)-5-MTHF являются соли (6S)-5-MTHF кальция, (6S)-5-MTHF глюкозамина или (6S)-5-MTHF галактозамина.

Указанную фармацевтически приемлемую соль SAM выбирают из S-аденозилметионина сульфата р-толуенсульфоната, S-аденозилметионина 1,4-бутандисульфоната, сульфата S-аденозилметионина, тозилата S-аденозилметионина или фитата S-аденозилметионина, предпочтительно указанную фармацевтически приемлемую соль SAM выбирают из сульфата р-толуенсульфоната или 1,4-бутандисульфоната.

Предпочтительно SAM или его фармацевтически приемлемая соль содержится в композиции изобретения в количестве от 50 до 90% по весу, предпочтительно от 60 до 85% общего веса композиции.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты, применение которых возможно в ядре а) композиции согласно настоящему изобретению, выбирают из разбавителей, лубрикантов, связывающих веществ, глидантов, адсорбентов, загустителей, подщелачивающих агентов, пластификаторов и их смесей.

Предпочтительно указанное связывающее вещество представлено микрокристаллической целлюлозой, подщелачивающие агенты выбирают из гидроксида магния, оксида кальция и их смесей, лубриканты выбирают из стеариновой кислоты, стеарата магния и их смесей, глиданты или адсорбенты представлены осажденным диоксидом кремния, разбавители выбирают из маннитола, дигидрата сульфата кальция и их смесей, загустители представлены альгинатом натрия, пластификаторы выбирают из полиэтиленгликоля, триэтилцитрата и их смесей.

Согласно настоящему изобретению наружная оболочка б) представляет собой предпочтительно гастрорезистентную оболочку.

Указанная оболочка содержит шеллак или его фармацевтически приемлемую соль, стеарат магния, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В соответствии с заявленным изобретением предпочтительно соли шеллака выбирают из соли аргинина, соли аммония, соли бора и соли калия.

Более предпочтительно, указанная соль шеллака представлена солью аргинина.

В соответствии с настоящим изобретением шеллак или его фармацевтически приемлемая соль представлены в форме раствора, предпочтительно в форме водного раствора или спиртового раствора, более предпочтительно в форме водного раствора.

Предпочтительно шеллак или его фармацевтически приемлемая соль содержится в композиции изобретения в количестве от 0,5 до 10% по весу, более предпочтительно от 1 до 5% общего веса композиции.

Шеллак представляет собой очищенный продукт, полученный из природной смолы, олигомер натуральной смолы с молекулярной массой около 1000 Да, секретируемый насекомыми паразитами вида *Kerria lacca*, и существующий под брендом Shellac™ (продвигаемый компанией SSB).

Согласно настоящему изобретению стеарат магния содержится в композиции настоящего изобретения в количестве от 0,1 до 2% по весу, предпочтительно от 0,2 до 1% общего веса композиции.

Согласно другому предпочтительному воплощению стеарат магния содержится в наружной оболочке б) в количестве от 5 до 30% по весу, предпочтительно от 10 до 20% общего веса наружной оболочки б).

Фармацевтически приемлемые эксципиенты, применение которых возможно в наружной оболочке б), в соответствии с настоящим изобретением выбирают из лубрикантов, разбавителей, пластификаторов, загустителей, стабилизаторов и их смесей.

Предпочтительно, указанный лубрикант представлен стеаратом магния, указанные разбавители вы-

бирают из диоксида титана, талька и их смесей, указанные пластификаторы представлены глицерином и триэтилцитратом, указанный загуститель представлен альгинатом натрия.

В соответствии с более предпочтительным воплощением настоящего изобретения фармацевтически приемлемые эксципиенты, применение которых возможно в наружной оболочке б), выбирают из стеарата магния, диоксида титана, талька, глицерина и их смеси.

Композиция в твердой форме для перорального введения согласно настоящему изобретению отличается тем, что не более 10% донора метильных групп высвобождается в течение первых двух часов, а высвобождение еще 90% осуществляется в течение следующих девяти часов, что соответствует кинетике высвобождения нулевого порядка.

Как представлено на фиг. 1, композиция в твердой форме для перорального введения согласно заявленному изобретению предполагает возможность всасывания стенками желудочно-кишечного тракта и высвобождения активного вещества в отсроченном и непрерывном режиме.

Более того, композиция в твердой форме для перорального применения согласно настоящему изобретению устойчива и примерно в 20 раз менее гигроскопична по сравнению с известными композициями в твердой форме, что представлено в табл. 1.

Таблица 1

Известные таблетки на основе SAM SAM таблетка 400 мг	Известные таблетки на основе SAM SAM таблетка 400 мг	Таблетки (Пример 1)	Таблетки (Пример 1)
К.Ф. % T = 0	К.Ф. % T = 24ч*	К.Ф. % T = 0	К.Ф. % T = 24ч*
Партия 01 1,24	3,44	1,32	1,76
Партия 02 1,21	3,87	1,23	1,68
Партия 03 1,10	3,77	1,21	1,76
Партия 04 1,33	3,56	1,32	1,62
Партия 05 1,39	3,90	1,33	1,34

\* при 40°C, относительной влажности 75%;

К.Ф. (содержание воды по методу Карла Фишера);

T=время.

Также объектом настоящего изобретения является способ получения описанной композиции в твердой форме для перорального введения, состоящий из следующих этапов:

а) смешивание донора метильных групп с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом;

б) предварительное прессование полученной на этапе а) смеси с ее последующим гранулированием;

в) смешивание полученного на этапе б) гранулированного материала с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом;

г) покрытие полученной на этапе в) твердой формы для перорального введения водной фазой, содержащей шеллак и/или его фармацевтически приемлемую соль, стеарат магния, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Приготовление согласно настоящему изобретению осуществляют в среде с относительной влажностью менее 20% и температурой от 18 до 25°C, предпочтительно около 20°C.

Согласно настоящему изобретению на этапе а) донор метильных групп смешивают с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые выбирают из разбавителей, лубрикантов, связывающих веществ, глидантов, адсорбентов, загустителей, подщелачивающих агентов, пластификаторов и их смесей.

Предпочтительно указанные фармацевтически приемлемые эксципиенты выбирают из дигидрата сульфата кальция, оксида магния, сахарозы, микрокристаллической целлюлозы, гидрогенизованных жирных кислот, стеарата магния, глицерил бегената, осажденного диоксида кремния, гидроксида магния, оксида кальция, многоатомных спиртов, талька, альгината натрия, глицерина, полиэтиленгликоля, триэтилцитрата, триацетина и их смесей.

Более предпочтительно на этапе а) донор метильных групп смешивают с эксципиентом, выбранным из оксида кальция, гидроксида магния, стеарата магния, осажденного диоксида кремния и их смесей.

Наиболее предпочтительно на этапе а) донор метильных групп смешивают с оксидом кальция, гидроксидом магния, стеаратом магния и осажденным диоксидом кремния.

В вышеописанной смеси гидроксид магния содержится в количестве от 1 до 10% по весу, стеарат магния содержится в количестве от 0,5 до 5% по весу и/или осажденный диоксид кремния содержится в количестве от 0,1 до 0,5% по весу.

Указанные проценты содержания веществ по весу следует понимать как проценты от веса донора метильных групп.

Предпочтительно донора метильных групп на этапе а) выбирают из SAM или его фармацевтически приемлемой соли, триметилглицина, витамина B12, фолата, восстановленного фолата или их смеси, более предпочтительно - из SAM, его фармацевтически приемлемой соли, восстановленного фолата или их

смеси.

Согласно настоящему изобретению полученный на этапе б) гранулят смешивают с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, выбираемыми из связывающих веществ, лубрикантов, пластификаторов и их смесей.

Предпочтительно на этапе в) гранулят смешивают с эксципиентом, который выбирают из микрокристаллической целлюлозы, гидрогенизованных жирных кислот, стеарата магния, глицерина бегената и их смесей.

Более предпочтительно на этапе в) гранулят смешивают с микрокристаллической целлюлозой, гидрогенизованными жирными кислотами, стеаратом магния, глицерина бегенатом.

В вышеописанной смеси микрокристаллическая целлюлоза содержится в количестве от 1 до 20% по весу, гидрогенизованные жирные кислоты содержатся в количестве от 1 до 20% по весу, стеарат магния содержится в количестве от 0,5 до 5% по весу и глицерин бегенат - в количестве от 1 до 5% по весу.

Данные процентные соотношения следует понимать как процент от веса донора метильных групп.

Согласно настоящему изобретению полученную на этапе в) композицию в твердой форме для перорального введения покрывают водной фазой, содержащей шеллак и/или его фармацевтически приемлемую соль, стеарат магния, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

После этого добавляют стеарат магния и фармацевтически приемлемые эксципиенты, выбираемые из стеариновой кислоты, альгината натрия, этилцеллюлозы, зеина, диоксида титана, талька, триэтилцитрата, ПВП, гидроксипропилцеллюлозы и их смеси.

Согласно настоящему изобретению во время этапа покрытия оболочкой температуру ядра, содержащего активное вещество, поддерживают в пределах от 30 до 60°C, предпочтительно от 40 до 55°C, более предпочтительно около 48°C.

Предпочтительно, такую температуру поддерживают от 10 мин до 2 ч, более предпочтительно около 1 ч.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения на этапе, следующем за этапом полимеризации оболочки, температуру ядра постепенно снижают до температуры от 40 до 50°C, более предпочтительно до 44°C.

Согласно настоящему изобретению применение композиции возможно для лечения депрессивных состояний в качестве гепапротектора, в качестве вспомогательной терапии при лечении и профилактике воспалительных состояний суставов и связок. Согласно настоящему изобретению под термином "вспомогательная терапия" понимают лечение, проводимое одновременно или после основного лечения не принимая во внимание последствия заболевания.

Более того, как представлено на фиг. 1-3, применение полученной композиции способствует отсрочке замедленного высвобождения SAM или его соли при покрытии ее наружной оболочкой, предпочтительно гастрорезистентной, содержащей шеллак или его фармацевтически приемлемую соль и стеарат магния. Таким образом, еще одним объектом заявленного изобретения является применение наружной оболочки, содержащей шеллак или его фармацевтически приемлемую соль и стеарат магния для возможности осуществления отсрочки замедленного высвобождения донора метильных групп, предпочтительно SAM.

### Примеры

Пример 1.

Таблетки, содержащие 400 мг SAM/таблетку.

Композиция на основе SAM сульфата р-толуенсульфоната.

SAM сульфат	800,00 мг
р-толуенсульфонат	
Ядро:	
Оксид магния	40,0 мг
Гидроксид магния	100,00 мг
Стеариновая кислота	120,00 мг
Стеарат магния	20,00 мг
Осаждённый диоксид кремния	5,00 мг
Общий вес ядра	1085,00 мг
Оболочка:	
Шеллак	15,00 мг
Аргинин	3,00 мг
Стеарат магния	6,0 мг

Диоксид титана	5,00 мг
Тальк	15,00 мг
Глицерин	5,00 мг
Общий вес таблетки	1134,50 мг

#### 1.1. Смешивание.

Создают рабочую среду со значениями температуры 20°C и относительной влажностью около 20%. SAM сульфат р-толуенсульфонат, оксид магния, гидроксид магния, стеариновую кислоту и 50% стеарата магния в указанных выше количествах помещают в миксер, перемешивая в течение около 20 мин. По завершении этой операции полученную смесь помещают в сухие емкости, постоянно контролируя влажность и температуру.

#### 1.2. Предварительное прессование.

Затем смесь прессуют при помощи роторной таблетующей машины с пуансонами диаметром 22,0 мм. Для последующего получения гранулята с хорошими реологическими свойствами необходимо регулировать твердость полученных таблеток.

#### 1.3. Гранулирование.

Полученные таблетки гранулируют, пропуская через сито с ячейками размером 1000-2000 мкм в среде с контролируемой влажностью.

#### 1.4. Смешивание.

Полученный на этапе 1.3 гранулят помещают в миксер, добавляя осажденный диоксид кремния и 50% стеарата магния, и перемешивают в течение примерно 20 мин.

По завершении данного действия полученную смесь помещают в сухие емкости.

#### 1.5 Прессование.

Окончательное прессование гранулята осуществляется при помощи роторной таблетующей машины с овальными пуансонами. Твердость полученных таблеток от 20 до 33 кп.

Испытания на стабильность непокрытых оболочкой таблеток проводили при температуре 40°C и относительной влажности 75%, на протяжении трех месяцев, и только для одной партии, поскольку такие таблетки не являются конечным продуктом. Образцы хранили в блистерах из двухслойной алюминиевой фольги.

Таблица 2. Партия 001 - ядро, содержащее 400 мг SAM/таблетку (качественный/количественный состав композиции по примеру 1)

Партия (T/t) <sup>1</sup>	Содержание воды, % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
001 (40/0)	1,36	0,43	0,54	405,65
001A (40/1)	1,46	0,89	0,57	404,38
001B (40/3)	1,47	1,34	1,38	402,32

<sup>1</sup> температура (°C)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).

Данные табл. 2 демонстрируют хорошую стабильность таблеток.

Покрытие таблеток оболочкой.

Аргинин и шеллак растворяют при комнатной температуре в емкости подходящего размера до получения 20% w/v раствора, и при постоянном перемешивании медленно добавляют стеарат магния, тальк и кремний.

В другой стальной емкости с мешалкой при интенсивном перемешивании растворяют альгинат натрия. Полученную суспензию выливают в раствор шеллака, емкость ополаскивают деионизированной водой.

На первом этапе покрытия оболочкой температуру ядер таблеток поддерживают на уровне 48°C в течение около 60 мин, затем постепенно и с равными интервалами снижают до 44°C на последнем этапе процесса.

В полученных таким способом таблетках не наблюдали повышенного содержания воды. Вдобавок, полученные таблетки применяли для проведения всех необходимых исследований качественных характеристик и тестов растворимости для определения профиля высвобождения в динамике.

Пример 2.

Таблетки, содержащие 400 мг SAM/таблетку.

Композиция на основе SAM сульфата р-толуенсульфоната.

SAM сульфат р-толуенсульфонат	800,00 мг
Ядро:	
Микрокристаллическая целлюлоза	100,0 мг
Гидроксид магния	100,00 мг
Стеариновая кислота	120,00 мг
Стеарат магния	20,00 мг
Осаждённый диоксид кремния	5,00 мг
Общий вес ядра	1145,00 мг
Оболочка:	
Шеллак	15,00 мг
Аргинин	3,00 мг
Стеарат магния	6,0 мг
Диоксид титана	5,00 мг
Тальк	15,00 мг
Глицерин	5,00 мг
Общий вес таблетки	1194,00 мг

Указанные количества достаточны для получения стандартной промышленной партии 285 кг таблеток.

Таблетки получены в соответствии с процессом, описанным в примере 1 с применением указанных выше компонентов и их количества.

Таблица 3. Партия 002 - ядро,  
содержащее 400 мг SAM/таблетку  
(качественный/количественный  
состав композиции по примеру 2)

Партия (T/t) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
002 (40/0)	1,43	0,33	0,59	408,65
002A (40/1)	1,36	0,78	0,65	406,48
002B (40/3)	1,33	1,21	1,48	403,42

<sup>1</sup> температура (°C)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).

Данные табл. 3 демонстрируют хорошую стабильность таблеток.



Пример 3.

Таблетки с содержанием 500 мг SAM/таблетку.

Композиция на основе SAM сульфата р-толуенсульфоната.

SAM сульфат р-толуенсульфонат	1000,00 мг
Ядро:	
Микрокристаллическая целлюлоза	50,0 мг
Гидроксид магния	100,00 мг
Стеариновая кислота	120,00 мг
Стеарат магния	20,00 мг
Осаждённый диоксид кремния	5,00 мг
Общий вес ядра	1295,00 мг
Оболочка:	
Шеллак	15,00 мг
Аргинин	3,00 мг
Стеарат магния	6,0 мг
Диоксид титана	5,00 мг
Тальк	15,00 мг
Глицерин	5,00 мг
Общий вес таблетки	1344,00 мг

Указанные количества достаточны для получения стандартной промышленной партии 285 кг таблеток.

Таблетки получены в соответствии с процессом, описанном в примере 1, с применением указанных выше компонентов и их количества.

Таблица 4. Партия 003 - ядро с  
содержанием 400 мг SAM/таблетку  
(качественный/количественный состав  
композиции по примеру 2)

Партия (Т/т) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
003 (40/0)	1,33	0,37	0,49	406,65
003A (40/1)	1,32	0,79	0,75	405,44
003B (40/3)	1,23	1,43	1,78	404,79

<sup>1</sup> температура (°C)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтиоаденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).

Данные табл. 4 демонстрируют хорошую стабильность таблеток.

## Пример 4.

Таблетки с содержанием 2 мг (6S)-5-метилтетрагидрофолиевой кислоты, соли глюкозамина/таблетку и 500 мг SAM.

SAM сульфат p-толуенсульфонат (6S)-5-метилтетрагидрофолиевая кислота, соль глюкозамина	1000,00 мг 2,38 мг
Ядро:	
Микрокристаллическая целлюлоза	140,0 мг
Маннитол	100,00 мг
Стеариновая кислота	30,00 мг
Стеарат магния	20,00 мг
Осаждённый диоксид кремния	5,00 мг
Общий вес ядра	1297,38 мг
Оболочка:	
Шеллак	15,00 мг
Аргинин	3,00 мг
Стеарат магния	6,0 мг
Диоксид титана	5,00 мг
Тальк	15,00 мг
Глицерин	5,00 мг
Общий вес таблетки	1346,38 мг

Указанные количества достаточны для получения стандартной промышленной партии 285 кг таблеток.

Таблетки получены в соответствии с процессом, описанном в примере 1, с применением указанных выше компонентов и их количества.

## Пример 5.

Таблетки с содержанием 2 мг (6S)-5-метилтетрагидрофолиевой кислоты, соли глюкозамина/таблетку.

(6S)-5-метилтетрагидрофолиевая кислота, соль глюкозамина	2,38 мг
Ядро:	
Микрокристаллическая целлюлоза	140,0 мг
Маннитол	100,00 мг
Стеариновая кислота	30,00 мг
Стеарат магния	20,00 мг
Осаждённый диоксид кремния	5,00 мг
Общий вес ядра	297,38 мг
Оболочка:	
Шеллак	15,00 мг
Аргинин	3,00 мг
Стеарат магния	6,0 мг
Диоксид титана	5,00 мг
Тальк	15,00 мг
Глицерин	5,00 мг
Общий вес таблетки	346,38 мг

Указанные количества достаточны для получения стандартной промышленной партии 300 кг таблеток.

Испытания на стабильность конечного продукта, и профиль растворимости, и стабильность при температуре 40°C и относительной влажности 75% (стресс-исследование), и долговременную стабильность при принятой комнатной температуре (срок годности) композиций по примеру 1, 2, 3, полученные согласно способу приготовления в соответствии с настоящим изобретением, оценивали на основании внешних изменений (главным образом, цвета), содержания (мг/таблетку) SAM сульфата p-толуенсульфоната и увеличения продуктов распада, главным образом, идентифицируемое в отношении аденозина и метилтиоаденозина, выраженное в процентах относительно содержания в мг SAM сульфата p-толуенсульфоната в одной таблетке, содержания воды (К.Ф.) и изменения профиля растворимости со временем, измеряемое методом ВЭЖХ стресс-исследования.

Таблетки были упакованы в блистеры из двухслойной алюминиевой фольги для воспроизведения условий конечной упаковки. Полученные таким способом образцы хранили в течение трех месяцев в термостатической камере при температуре 40±2°C и относительной влажности 75%.

Для исследования отобрали три образца из трех различных партий и через 0, 1, 3 и 6 месяцев измеряли показатели в каждой из партий. Результаты стресс-исследования представлены в таблицах ниже (05-13).

Таблица 5. Партия 004 - таблетки с содержанием 400 мг SAM/ таблетку (качественный/количественный состав композиции по примеру 1)

Партия (Т/т) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
004 (40/0)	1,65	0,58	0,49	408,65
004A (40/1)	1,34	0,87	0,84	406,23
004B (40/3)	1,43	1,73	1,89	405,54
004B (40/6)	1,54	1,98	2,03	40,6

<sup>1</sup> температура (°С)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).

Таблица 6. Партия 005 - таблетки с содержанием 400 мг SAM/таблетку (качественный/количественный состав композиции по примеру 1)

Партия (Т/т) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
005 (40/0)	1,51	0,56	0,46	404,76
005A (40/1)	1,42	0,78	0,65	406,65
005B (40/3)	1,57	0,96	0,89	403,98
005C (40/6)	1,39	1,97	1,56	402,01

<sup>1</sup> температура (°С)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).

Таблица 7. Партия 006 - таблетки с содержанием 400 мг SAM/таблетку (качественный/количественный состав композиции по примеру 1)

Партия (Т/т) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
006 (40/0)	1,51	0,56	0,46	404,76
006A (40/1)	1,42	0,78	0,65	406,65

006B (40/3)	1,57	0,96	0,89	403,98
006C (40/6)	1,39	1,97	1,56	402,01

<sup>1</sup> температура (°C)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).

Таблица 8. Партия 007 - таблетки  
с содержанием 400 мг SAM/таблетку  
(качественный/количественный состав  
композиции по примеру 2)

Партия (T/t) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
007 (40/0)	1,67	0,46	0,26	407,76
007A (40/1)	1,52	0,88	0,74	407,00
007B (40/3)	1,64	0,99	0,98	405,68
007C (40/6)	1,76	2,09	1,96	400,00

<sup>1</sup> температура (°C)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).

Таблица 9. Партия 008 - таблетки  
с содержанием 400 мг SAM в таблетке  
(качественный/количественный состав  
композиции по примеру 2)

Партия (T/t) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
008 (40/0)	1,54	0,36	0,46	409,09
008A (40/1)	1,76	0,87	0,84	405,80
008B (40/3)	1,33	0,87	0,68	405,99
008C (40/6)	1,66	2,29	1,56	403,02

<sup>1</sup> температура (°C)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).

Таблица 10. Партия 009 - таблетки  
с содержанием 400 мг SAM/таблетку  
(качественный/количественный состав  
композиции по примеру 2)

Партия (T/t) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
009 (40/0)	1,33	0,39	0,23	405,94
009A (40/1)	1,77	0,79	0,74	403,70
009B (40/3)	1,52	0,97	0,99	402,59
009C (40/6)	1,48	2,03	1,93	400,22

<sup>1</sup> температура (°C)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат p-толуенсульфонат (мг/таблетку).

Таблица 11. Партия 010 - таблетки  
с содержанием 500 мг SAM/таблетку  
(качественный/количественный состав  
композиции по примеру 3)

Партия (T/t) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
010 (40/0)	1,63	0,54	0,43	408,09
010A (40/1)	1,37	0,55	0,84	406,94
010B (40/3)	1,66	0,52	1,05	404,49
010C (40/6)	1,72	2,53	1,89	403,42

<sup>1</sup> температура (°C)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат p-толуенсульфонат (мг/таблетку).

Таблица 12. Партия 011 - таблетки с содержанием 500 мг SAM/таблетку (качественный/количественный состав композиции по примеру 3)

Партия (Т/т) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
011 (40/0)	1,43	0,24	0,36	408,56
011A (40/1)	1,55	0,65	0,78	407,82
011B (40/3)	1,67	0,73	1,45	404,19
011C (40/6)	1,82	2,11	2,34	402,72

<sup>1</sup> температура (°С)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).

Таблица 13. Партия 012 - таблетки с содержанием 500 мг SAM/таблетку (качественный/количественный состав композиции по примеру 3)

Партия (Т/т) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
012 (40/0)	1,55	0,34	0,343	407,63
012A (40/1)	1,65	0,85	0,89	406,64
012B (40/3)	1,47	0,92	1,25	405,39
012C (40/6)	1,51	1,73	1,99	402,42

<sup>1</sup> температура (°С)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).

На основании показателей стабильности при температуре 40°С и относительной влажности 75% (стресс-исследование) можно заметить, что спустя 6 месяцев во всех партиях отмечен распад примерно 5% SAM.

На основании показателей стабильности при температуре 40°С и относительной влажности 75% (стресс-исследование) можно отметить, что ни в одной из партий не произошло значительных изменений в профиле высвобождения активного вещества по истечении 3 месяцев хранения при температуре 40°С и относительной влажности 75% по сравнению с показателями на начальной отметке исследования 0, при этом при проведении стресс-исследования продемонстрирована стабильность наружной оболочки (фиг. 2 и 3).

Срок годности.

Таблетки упаковали в алюминиевые блистеры с целью воспроизведения условий конечной упаковки продукта (как правило, упаковки из двухслойной алюминиевой фольги).

Образцы отобрали согласно правилам и в количествах, аналогичным стресс-исследованию, и хранили в термостатичной среде при температуре 25±2°С и относительной влажности 60%.

Для исследования применяли три образца из трех различных партий, и через 0, 1, 3, 6 и 12 месяцев

проводили измерение показателей в каждой из партий. Результаты исследования срока годности представлены в таблицах ниже (14-22).

Таблица 14. Партия 013 - таблетки с содержанием 400 мг SAM/таблетку (качественный/количественный состав композиции по примеру 1)

Партия (Т/т) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
013 (25/0)	1,23	0,34	0,48	410,48
013А (25/3)	1,43	0,74	0,73	410,23
013В (25/6)	1,44	0,99	0,95	407,89
013С (25/12)	1,23	1,53	1,89	405,36

<sup>1</sup> температура (°С)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).

Таблица 15. Партия 014 - таблетки с содержанием 400 мг SAM/таблетку (качественный/количественный состав композиции по примеру 1)

Партия (Т/т) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
014 (25/0)	1,54	0,42	0,48	409,44
014А (25/3)	1,45	0,49	0,74	404,23
014В (25/6)	1,66	0,69	0,99	406,49
014С (25/12)	1,54	1,86	1,98	403,78

<sup>1</sup> температура (°С)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).

Таблица 16. Партия 015 - таблетки с содержанием 400 мг SAM/таблетку (качественный/количественный состав композиции по примеру 1)

Партия (T/t) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
015 (25/0)	1,34	0,22	0,48	406,72
015A (25/3)	1,77	0,47	0,73	405,93
015B (25/6)	1,62	0,89	0,99	404,99
015C (25/12)	1,64	2,05	1,83	403,06

<sup>1</sup> температура (°C)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).

Таблица 17. Партия 016 - таблетки с содержанием 400 мг SAM/таблетку (качественный/количественный состав композиции по примеру 2)

Партия (T/t) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
016 (25/0)	1,47	0,45	0,24	405,09
016A (25/3)	1,36	0,84	0,44	404,83
016B (25/6)	1,57	0,89	0,82	402,79
016C (25/12)	1,48	1,87	1,79	400,36

<sup>1</sup> температура (°C)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).



Таблица 18. Партия 017 - таблетки с содержанием 400 мг SAM/таблетку (качественный/количественный состав композиции по примеру 2)

Партия (Т/т) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
017 (25/0)	1,23	0,56	0,48	409,02
017A (25/3)	1,72	0,73	0,64	405,93
017B (25/6)	1,23	1,05	0,98	407,29
017C (25/12)	1,56	2,02	1,89	402,66

<sup>1</sup> температура (°С)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтиоаденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).

Таблица 19. Партия 018 - таблетки с содержанием 400 мг SAM/таблетку (качественный/количественный состав композиции по примеру 2)

Партия (Т/т) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
018 (25/0)	1,45	0,22	0,58	408,44
018A (25/3)	1,63	0,49	0,64	405,23
018B (25/6)	1,62	0,69	0,85	403,85
018C (25/12)	1,48	1,53	1,73	402,66

<sup>1</sup> температура (°С)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).

Таблица 20. Партия 019 - таблетки с содержанием 500 мг SAM/таблетку (качественный/количественный состав композиции по примеру 3)

Партия (Т/т) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
019 (25/0)	1,55	0,37	0,54	409,48
019A (25/3)	1,36	0,65	0,84	407,28
019B (25/6)	1,57	0,89	0,99	405,79
019C (25/12)	1,48	1,99	1,89	402,36

<sup>1</sup> температура (°C)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).

Таблица 21. Партия 020 - таблетки с содержанием 500 мг SAM/таблетку (качественный/количественный состав композиции по примеру 3)

Партия (Т/т) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
020 (25/0)	1,34	0,62	0,38	406,42
020A (25/3)	1,66	0,74	0,67	404,93
020B (25/6)	1,82	0,89	1,09	402,49
020C (25/12)	1,65	1,90	2,04	400,46

<sup>1</sup> температура (°C)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).

Таблица 22. Партия 021 - таблетки с содержанием 500 мг SAM/таблетку (качественный/количественный состав композиции по примеру 3)

Партия (Т/т) <sup>1</sup>	Содержание воды % (К. Фишер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAM <sup>4</sup>
021 (25/0)	1,56	0,62	0,58	406,58
021A (25/3)	1,46	0,73	0,84	407,13
021B (25/6)	1,59	0,99	1,45	406,39
021C (25/12)	1,49	1,93	2,23	407,96

<sup>1</sup> температура (°C)/время (месяцы);

<sup>2</sup> аденозин;

<sup>3</sup> метилтио аденозин;

<sup>4</sup> SAM сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетку).

На основании полученных показателей стабильности при температуре 25°C и относительной влажности 60% (срок годности) можно заметить, что спустя 12 месяцев во всех партиях наблюдается очень низкий распад SAM. На основании представленных показателей стабильности при температуре 25°C и относительной влажности 60% (хранение) можно заметить, что ни в одной из партий не произошло значительных изменений в профиле высвобождения активного вещества по истечении 12 месяцев хранения при температуре 25°C и относительной влажности 60% по сравнению с показателями на начальной отметке исследования 0, при этом стабильность наружной оболочки наблюдали в течение всего срока исследования срока годности.

Представленные ниже дополнительные сравнительные примеры показывают, что при замене стеарата магния другим подобным липофильным эксципиентом (стеариновой кислотой), обычно применяемым для покрытия оболочкой таблеток, профиль высвобождения значительно изменяется.

Сравнительный пример 1А.

Таблетки, содержащие 400 мг SAM/таблетку.

Композиция на основе SAM сульфата р-толуенсульфоната.

SAM сульфат р-толуенсульфонат	800,00 мг
Ядро:	
Оксид магния	40,0 мг
Гидроксид магния	100,00 мг
Стеариновая кислота	120,00 мг
Стеарат магния	20,00 мг
Осажденный диоксид кремния	5,00 мг
Общий вес ядра	1085,00 мг
Оболочка:	
Шеллак	15,00 мг
Аргинин	3,00 мг
Стеариновая кислота	6,0 мг
Диоксид титана	5,00 мг
Тальк	15,00 мг
Глицерин	5,00 мг
Общий вес таблетки	1134,00 мг

Процесс получения ядра идентичен процессу по примеру 1.

Покрывание таблеток оболочкой.

Аргинин и шеллак растворяют в воде в емкости подходящего размера до получения 20% w/v раствора и, непрерывно помешивая, постепенно добавляют стеариновую кислоту, тальк и кремний.

В другой стальной емкости с мешалкой при интенсивном перемешивании растворяют альгинат натрия. Полученную суспензию выливают в раствор шеллака и емкость ополаскивают деионизированной водой.

На первом этапе покрытия оболочкой температуру ядер поддерживают на уровне 48°C в течение около 60 мин, постепенно с равными интервалами снижая до 44°C на последнем этапе процесса.

В полученных таким способом таблетках не отмечено повышенного содержания воды. Вдобавок, полученные таблетки применяли для проведения всех необходимых исследований качественных характеристик и тестов растворимости для определения профиля высвобождения.

Сравнительный пример 2А.

Таблетки, содержащие 400 мг SAM/таблетку.

Композиция на основе SAM сульфата р-толуенсульфоната.

SAM сульфат р-толуенсульфонат	800,00 мг
Ядро:	
Микрокристаллическая целлюлоза	100,0 мг
Гидроксид магния	
Стеариновая кислота	100,00 мг
Стеарат магния	120,00 мг
Осажденный диоксид кремния	20,00 мг
	5,00 мг
Общий вес ядра	1145,00 мг
Оболочка:	
Шеллак	15,00 мг
Аргинин	3,00 мг
Стеариновая кислота	6,0 мг
Диоксид титана	5,00 мг
Тальк	15,00 мг
Глицерин	5,00 мг
Общий вес таблетки	1194,00 мг

Указанные количества достаточны для получения стандартной промышленной партии 285 кг таблеток.

Таблетки получены в соответствии с процессом, описанным в примере 1, с применением указанных выше компонентов и их количества.

Сравнительный пример 3А.

Таблетки, содержащие 500 мг SAM/таблетку.

Композиция на основе SAM сульфата р-толуенсульфоната или его солей.

SAM сульфат р-толуенсульфонат или его соль	1 000,00 мг
Ядро:	
Микрокристаллическая целлюлоза	50,0 мг
Гидроксид магния	100,00 мг
Стеариновая кислота	120,00 мг
Стеарат магния	20,00 мг
Осажденный диоксид кремния	5,00 мг
Общий вес ядра	1295,00 мг
Оболочка:	
Шеллак	15,00 мг
Аргинин	3,00 мг
Стеариновая кислота	6,0 мг
Диоксид титана	5,00 мг
Тальк	15,00 мг
Глицерин	5,00 мг
Общий вес таблетки	1344,00 мг

Указанные количества достаточны для получения стандартной промышленной партии 250 кг таблеток.

Таблетки получены в соответствии с процессом, описанным в примере 1, с применением указанных выше компонентов и их количества.

Сравнительный пример 4А.

Профиль растворимости конечного продукта.

Образцы композиции по примерам 1А, 2А, 3А, полученные согласно заявленному изобретению, выдерживаемые как при температуре 40°C и относительной влажности 75% (стресс-исследование), так и при комнатной температуре (срок годности), использовали только для измерения профиля растворимости методом ВЭЖХ стресс-исследование.

Таблетки были упакованы в блистеры из двухслойной алюминиевой фольги с целью воспроизведения условий конечной упаковки.

Стресс-исследование.

Приготовленные образцы хранили в термостатической камере при температуре 40±2°C и относительной влажности 75%.

Для исследования отобрали три образца из трех разных партий и через 0, 1, 3 и 6 месяцев проводили измерения каждой партии. Во всех партиях образцов, выдерживаемых при температуре 40±2°C и относительной влажности 75% (стресс-исследование), при применении композиции с содержанием стеарата магния вместо стеариновой кислоты получили иной профиль высвобождения (фиг. 3А). В профиле высвобождения активного вещества спустя 12 месяцев хранения при температуре 40±2°C и относительной влажности 75% также не отмечено значительных изменений, во время проведения стресс-исследования отмечена стабильность наружной оболочки.

Срок годности.

Приготовленные образцы выдерживали в термостатической камере при температуре 25±2°C и относительной влажности 60%.

Для исследования отобрали три образца из трех разных партий и через 0, 1, 3, 6 и 12 месяцев проводили исследование образцов.

Таблетки были упакованы в алюминиевые двухслойные блистеры с целью воспроизведения условий конечной упаковки (как правило, блистеры, изготовленные из двух слоев алюминиевой фольги).

Во всех партиях образцов, выдерживаемых при температуре 25°C и относительной влажности 60% (срок годности), наблюдали иной профиль высвобождения в композиции, в которой вместо стеариновой кислоты применили стеарат магния (фиг. 3В). Вместе с тем, в этом случае не наблюдали значительных изменений в профиле высвобождения активного вещества после 12 месяцев хранения при температуре 25°C и относительной влажности 60%, при этом во время проведения исследования на определение срока годности продемонстрирована стабильность наружной оболочки.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердаянутрицевтическая и/или фармацевтическая композиция в форме таблетки с замедленным высвобождением активного вещества для перорального введения, включающая:

а) ядро, содержащее донор метильных групп, выбираемый из SAME или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, и

б) наружную оболочку, содержащую шеллак и/или его фармацевтически приемлемую соль, стеарат магния и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент,

отличающаяся тем, что шеллак и/или его фармацевтически приемлемая соль содержится в количестве от 0,5 до 10% от общего веса, и стеарат магния содержится в наружной оболочке в количестве от 10 до 20% от веса наружной оболочки.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанная наружная оболочка представляет собой гастрорезистентную оболочку.

3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанная фармацевтически приемлемая соль SAME выбрана из сульфата S-аденозилметионина р-толуенсульфоната, S-аденозилметионина 1,4-бутандисульфоната, сульфата S-аденозилметионина, тозилата S-аденозилметионина или фитата S-аденозилметионина, предпочтительно из сульфата р-толуенсульфоната или 1,4-бутандисульфоната.

4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанная соль шеллака выбрана из соли аргинина, соли аммония, соли бора и соли калия, предпочтительно соли аргинина.

5. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что содержит SAM и/или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 50 до 90%, предпочтительно от 60 до 85% от общего веса.

6. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что содержит шеллак и/или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 1 до 5% от общего веса.

7. Способ получения твердойнутрицевтической и/или фармацевтической композиции по п.1 с замедленным высвобождением активного вещества для перорального введения, состоящий из следующих этапов:

а) смешивание SAME или его фармацевтически приемлемой соли с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом;

б) предварительное прессование полученной на этапе а) смеси с последующим гранулированием;

в) смешивание полученного на этапе б) гранулята с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом;

г) покрытие полученной на этапе в) твердой формы для перорального введения оболочкой, полученной из водного раствора, содержащего шеллак и/или его фармацевтически приемлемую соль, стеарат магния, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент;

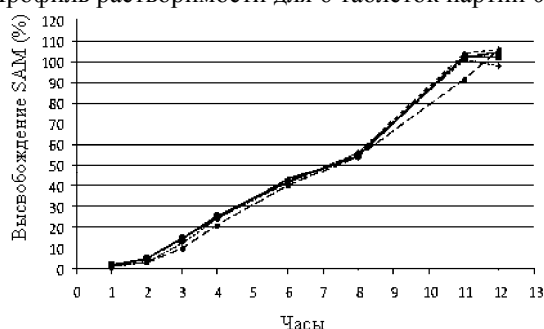
характеризующийся тем, что шеллак и/или его фармацевтически приемлемая соль присутствует внутрицевтической и/или фармацевтической твердой композиции с медленным высвобождением активного вещества для перорального введения в количестве от 0,5 до 10 мас.% общего веса композиции и отличается тем, что стеарат магния присутствует в наружной оболочке в количестве от 10 до 20 мас.% общего веса наружной оболочки.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что покрытие оболочкой на этапе г) упомянутой твердой формы осуществляют при температуре от 30 до 60°C, предпочтительно от 40 до 55°C, более предпочтительно при 48°C.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что указанную температуру поддерживают в течение от 10 мин до 2 ч, предпочтительно около 1 ч.

10. Применение наружной оболочки, содержащей шеллак или его фармацевтически приемлемую соль и стеарат магния, в твердойнутрицевтической и/или фармацевтической композиции по п.1 для перорального введения для замедления высвобождения SAME или его фармацевтически приемлемой соли.

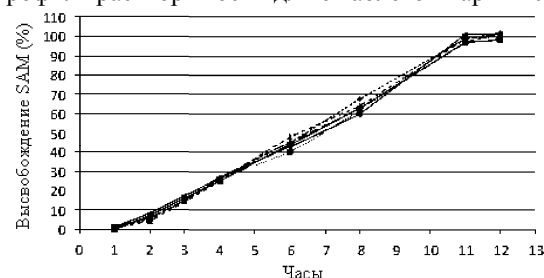
Профиль растворимости для 6 таблеток партии 004



0-2 ч: буферный раствор с pH 1,2, моделирующий среду желудка; 2-12 ч: буферный раствор с pH 6,8, моделирующий среду двенадцатиперстной кишки

Фиг. 1

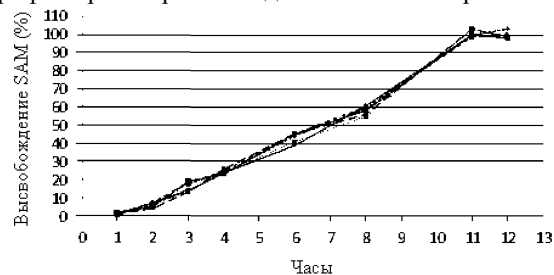
Профиль растворимости для 6 таблеток партии 007



0-2 ч: буферный раствор с pH 1,2, моделирующий среду желудка; 2-12 ч: буферный раствор с pH 6,8, моделирующий среду двенадцатиперстной кишки

Фиг. 2А

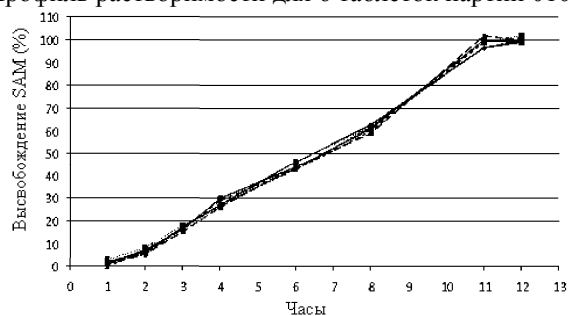
Профиль растворимости для 6 таблеток партии 016С



0-2 ч: буферный раствор с pH 1,2, моделирующий среду желудка; 2-12 ч: буферный раствор с pH 6,8, моделирующий среду двенадцатиперстной кишки

Фиг. 2В

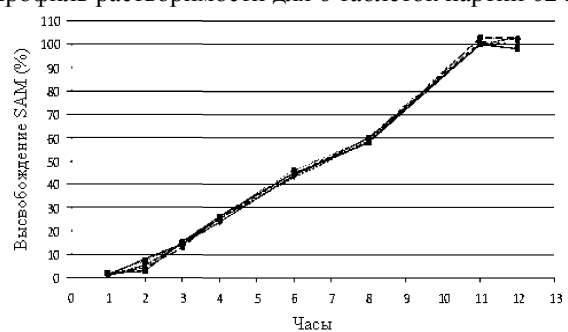
## Профиль растворимости для 6 таблеток партии 010С



0-2 ч: буферный раствор с pH 1,2, моделирующий среду желудка; 2-12 ч: буферный раствор с pH 6,8, моделирующий среду двенадцатиперстной кишки

Фиг. 3А

## Профиль растворимости для 6 таблеток партии 024С



0-2 ч: буферный раствор с pH 1,2, моделирующий среду желудка; 2-12 ч: буферный раствор с pH 6,8, моделирующий среду двенадцатиперстной кишки

Фиг. 3В



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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