

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 041152

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2022.09.20

(21) Номер заявки  
201900368

(22) Дата подачи заявки  
2018.02.02

(51) Int. Cl. *A61K 47/18* (2017.01)  
*A61K 47/20* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 31/198* (2006.01)

---

(54) ПЕРОРАЛЬНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

---

(31) 102017102192.2; 102017122807.1

(32) 2017.02.03; 2017.09.29

(33) DE

(43) 2020.01.13

(86) PCT/EP2018/052713

(87) WO 2018/141938 2018.08.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
БЕРЛИН-ХЕМИ АГ (DE)

(72) Изобретатель:  
Бекер Ахим (DE)

(74) Представитель:  
Курышев В.В. (RU)

(56) DE-A1-195 41128

Máisa Teodoro Celestino ET AL: "Rational use of antioxidants in solid oral pharmaceutical preparations", Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 1 September 2012 (2012-09-01), pages 405-415, XP055469120, DOI: 10.1590/S1984-82502012000300007 Retrieved from the Internet:URL: <http://www.scielo.br/pdf/bjps/v48n3/a07v48n3.pdf> abstract

(57) Описывается пероральное фармацевтическое средство, содержащее левотироксин, или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного вещества, в комбинации по меньшей мере с одним антиоксидантом и по меньшей мере с одним адсорбционным средством, при этом соотношение (вес.%) активное вещество:антиоксидант:адсорбционное средство составляет от 1:1:5 до 1:50:100.

B1

041152

041152

B1

Настоящее изобретение касается перорального лекарственного средства, содержащего левотироксин и/или лиотиронин в качестве активного вещества и с улучшенной стабильностью этого вещества.

Левотироксин ( $C_{15}H_{11}I_4NO_4$ ,  $M_r=776,9$  g/mol) соответствует присущему для тела гормону щитовидной железы, обозначенному как тироксин или T4, и является свободным наименованием (INN). Левотироксин представляет собой тетраiodированную производную аминокислоты тирозина. В лекарственных средствах применяется преимущественно натриевая соль левотирокина, которая обозначается как L-Thyroxin Na или левотироксин-натрий. Далее левотироксин является предварительной ступенью триiodтиронина или T3, который также обозначается как лиотиронин.

Активное вещество тироксин и его энантиомер в чистой форме не имеет достаточной стабильности, чтобы иметь возможность хранить продолжительное время содержащие его пероральные фармацевтические препараты. Следовательно, необходимо создавать галенские препараты, которые обеспечивают достаточную стабильность активного вещества и препаратов в целом.

Решением этой проблемы может быть применение специальной упаковки, которая не пропускает кислород из воздуха или удаляет его из препарата, который содержит активное вещество левотироксин. Такие решения описаны, например, в патенте US 2009/0297566 A1, DE 19541128 A1 или в патенте EP 1772395 A1.

Из уровня техники известен целый ряд препаратов левотирокина, которые имеют улучшенную стабильность. Для этого добавляют в препараты стабилизаторы. В публикации WO 2003/041699 A1 и в патенте US 8,779,000 B1 предлагается добавка из антиоксидантов.

Но также существуют составы, которые не содержат определенные, но обычные составы, которые оказывают отрицательное влияние на стабильность левотирокина. Эти составы описаны, например, в патенте US 8,779,000 B1 или в патенте DE 198 30 246 A1. В патенте DE 198 30 246 A1 определено предлагается исключить антиоксиданты.

Известны далее препараты, в которых активное вещество левотироксин помещается с помощью определенных вспомогательных веществ в капсулы или упаковывается. Подобные препараты описаны в публикации WO 1998/18610 A1.

Известны также добавки соединений, содержащих йод, как йодистый калий, для стабилизации состава.

В известном уровне техники далее описано, что во многих твердых или жидких фармацевтических композициях используются стабилизирующие агенты, содержащие серу. Это описано, например, в Celestino M.T. [и другие] (рациональное использование антиоксидантов в твердых пероральных фармацевтических препаратах. Brazilian Journal of Pharmaceutical Science, Vol. 48, Sep 2012, No. 3, стр. 405-4156 DOI: 1590/S1984-82502012000300007).

Проблема стабилизации пероральных лекарственных средств для щитовидной железы не была решена, однако, до настоящего времени удовлетворительно. Тем самым, существует продолжительное время необходимость в стабильных формах препаратов для щитовидной железы с активным веществом левотироксин и/или с активным веществом лиотиронин.

Задача заявленного изобретения состоит, следовательно, в том, чтобы улучшить стабильность приготовленных пероральных форм, содержащих левотироксин и/или лиотиронин. Задача заявленного изобретения состоит, в частности, в том, чтобы приготовить пероральную форму, которая удовлетворяет требованиям стабильности в климатической зоне II (25°C, 60% относительной влажности) и в климатической зоне IVB (30°C, 75% относительной влажности).

Эта задача решается путем приготовления перорального лекарственного средства для щитовидной железы согласно признакам независимого пункта формулы изобретения. Предпочтительные варианты приготовления перорального лекарственного средства для щитовидной железы описаны в зависимых пунктах формулы изобретения.

Предметом заявленного изобретения является пероральное фармацевтическое средство, которое содержит активное вещество в форме гормона щитовидной железы или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с по меньшей мере одним антиоксидантом и по меньшей мере с одним адсорбционным средством, при этом соотношение (вес.%) активное вещество:антиоксидант:адсорбционное средство составляет от 1:1:5 до 1:50:100, в котором антиоксидант выбирается из серосодержащих органических антиоксидантов, при этом выбираются из цистеина, глутатиона, димеркаптопропановой сульфоновой кислоты, а также их солей и смесей указанных средств и при этом адсорбент выбирается из окиси магния, и/или талька, и/или карбоната натрия.

При расчете соотношения необходимо исходить из того, что заявленное пероральное фармацевтическое лекарственное средство наряду с активным веществом, антиоксидантом и адсорбционным средством вместе с другими фармацевтически приемлемыми носителями и наполнителями оставляет в целом 100 вес.%.

Другой предпочтительный вариант заявленного перорального фармацевтического средства для щитовидной железы отличается тем, что активное вещество представлено в форме гормонов щитовидной железы или лиотиронина или его фармацевтически приемлемых солей, или тем, что оно содержит смеси из указанных активных веществ.

Далее предпочитается пероральное фармацевтическое средство для щитовидной железы, которое содержит другое активное вещество, при этом это другое активное вещество является йодированной солью, выбранной из йодидов или йодатов щелочных металлов, в частности йодида калия или йодата калия, а также смесью указанных йодированных солей.

В соответствии с заявленным изобретением предпочитается такое пероральное фармацевтическое средство для щитовидной железы, которое содержит далее фармацевтически приемлемые наполнители, носители и/или растворители.

Особенно предпочтительным является то, чтобы серосодержащим органическим антиоксидантом являлся цистеин.

Предпочтительным является пероральное фармацевтическое средство для щитовидной железы, когда соотношение (вес.%) активное вещество:антиоксидант:адсорбционное средство составляет от 1:5:5 до 1:10:40.

В соответствии с заявленным изобретением предпочтительным является пероральное фармацевтическое средство для щитовидной железы, если содержание активного вещества составляет от 0,01 до 0,5 вес.%.

Предпочтительным является также пероральное фармацевтическое средство для щитовидной железы, если содержание активного вещества составляет в одной дозировке от 25 до 300 мкг. Особенно предпочтительным является содержание активного вещества от 25 до 150 мкг.

В соответствии с заявленным изобретением предпочтительным далее является то, что содержание цистеина составляет 0,1-5 вес.%.

В соответствии с заявленным изобретением предпочитается, чтобы содержание MgO составляло 0,5-10 вес.%. Окись магния может адсорбировать летучие соединения в результате образования связей Ван-дер-Ваальса.

В соответствии с заявленным изобретением предпочитается, чтобы приготовленная форма содержала желатинизированный крахмал. Особенно предпочтительными при этом являются доли от 30 до 60 вес.%.

Далее в соответствии с заявленным изобретением предпочитается, чтобы содержалась микроскопическая целлюлоза. Предпочтительными при этом являются доли от 10 до 30 вес.%.

Дополнительно в соответствии с изобретением предпочитается, чтобы содержался кукурузный крахмал. Особенно предпочтительными являются при этом доли от 10 до 50 вес.%.

Предпочтительные пероральные лекарственные средства для щитовидной железы отличаются тем, что содержание активного вещества составляет от 0,01 до 1 вес.%. При этом особенно предпочтительно, когда содержание активного вещества составляет от 0,1 до 0,5 вес.%.

Это означает, что заявленное пероральное лекарственное средство для щитовидной железы имеет следующий состав, вес.%.:

Левотироксин-натрий	0,01 – 1 %
Другие активные вещества	0 – 10%
Антиоксидант	0,01 – 50%
Адсорбционное средство	0,05 – 99%
Наполнители для таблеток	до 100%

Особенно предпочтительными в соответствии с заявленным изобретением являются пероральные лекарственные средства для щитовидной железы, которые имеют следующий состав, вес.%.:

Левотироксин-натрий	0,1 – 0,5%
Другие активные вещества	0 – 10%
Антиоксиданты	0,5 – 5%
Адсорбционные средства	0,5 – 40%
Наполнители для таблеток	до 100%

Далее предпочтительными являются в соответствии с заявленным изобретением пероральные лекарственные средства для щитовидной железы, которые имеют состав, вес.%.:

Лиотиронин-натрий	0,01 – 1%
Другие активные вещества	0 – 10%
Антиоксиданты	0,01 – 50%
Адсорбционные средства	0,05 – 99%
Наполнители для таблеток	до 100%

Предпочтительными в соответствии с заявленным изобретением являются также пероральные лекарственные средства для щитовидной железы, которые имеют состав, вес.%.:

Левотироксин-натрий	0,1 – 0,5 %
Лиотиронин-натрий	0,01 – 0,5%
Антиоксиданты	0,5 – 5%
Адсорбционные средства	0,5 – 40%
Наполнители для таблеток	до 100%

Далее предпочтительными в соответствии с заявленным изобретением являются пероральные лекарственные средства для щитовидной железы, которые имеют состав, вес.%.:

Левотиронин-натрий	0,1 – 0,5 %
Йодированная соль	0,01 – 5 %
Антиоксиданты	0,5 – 5 %
Адсорбционные средства	0,5 – 40,5
Наполнители для таблеток	до 100%

Удивительным образом было открыто, что антиоксиданты и адсорбционные средства должны присутствовать в большом стехиометрическом избытке по отношению к активному веществу в приготовленной в соответствии с заявленным изобретением форме, чтобы достигнуть желаемой стабильности активного вещества. Было найдено, что необходимо выбирать, предпочтительно, от 10 до 50 кратного значения стехиометрического избытка антиоксиданта по отношению к активному веществу. Соответствующее является также решающим для адсорбционного средства. Также и в данном случае является предпочтительным 10-50 кратный стехиометрический избыток по отношению к активному веществу.

В соответствии с заявленным изобретением также предпочитается, чтобы пероральное лекарственное средство для щитовидной железы было представлено в базовой приготовленной форме простой таблетки или многократно делимой таблетки. Особенно предпочитается при этом делимые таблетки, которые имеют одну разделительную риску, несколько расположенных параллельно друг другу разделительных рисок или крестообразную разделительную насечку. Тем самым, представляется возможным добиваться индивидуальной дозировки для пациентов, без необходимости изготавливать или содержать для каждой дозировки отдельное лекарственное средство.

#### **Краткое описание чертежей**

На фиг. 1 показаны результаты опыта согласно примеру 4, а именно результаты исследования стабильности заявленного в соответствии с изобретением перорального лекарственного средства для щитовидной железы.

На фиг. 2 показан профиль высвобождения приготовленной в соответствии с заявленным изобретением формы согласно примеру 3, а именно результаты определения степени высвобождения.

Заявленное изобретение касается, тем самым, концепции и способа получения лекарственного средства для щитовидной железы в различных дозировках по силе их воздействия из основных или же базисных гранул, которое получают из базисной приготовленной формы, чтобы получить в зависимости от заданной дозы линейную фармакологическую кинетику для полученного гормона щитовидной железы после его перорального приема.

Лекарственные средства в соответствии с заявленным изобретением изготавливаются с использованием обычных твердых или жидких наполнителей, добавок и/или растворителей и обычных применяемых наполнителей в соответствии с желаемым способом применения при соответствующей дозировке и известным образом. Предпочтительныеготавливаемые формы соответствуют способам их применения, которые пригодны для орального применения. Такими применяемыми формами являются жидкие, суспензии, таблетки, таблетки с покрытием, капсулы или специальные лекарственные средства с замедленным действием.

Соответствующие формы с замедленным действием могут быть приготовлены благодаря смешиванию активного вещества в комбинации вместе с антиоксидантом и адсорбционным средством в соответствии с заявленным изобретением в комбинации с известными наполнителями или средствами для получения эффекта депонирования. Таблетки могут быть также многослойными.

Соответственно могут быть также изготовлены микро таблетки, которые могут быть затем заключены в капсулы. Но также и порошок/гранулы базисного рецепта могут быть заполнены непосредственно в капсулы. Вследствие этого, с помощью машины для заполнения капсул можно изготавливать различные дозированные препараты без больших затрат времени на переоборудование, так как всегда применяется идентичная базисная рецептура. Необходимо только приготовить соответствующее количество препарата для заполнения, чтобы изготовить другие дозированные формы.

Соответственно могут быть изготовлены драже с помощью покрытия сердцевин аналогично с изготовленной таблеткой с используемыми обычно для покрытия драже средствами, как например, поливинилпирролидон или шеллак, гуммиарабик, тальк, двуокись титана или сахар. При этом оболочка драже может состоять из нескольких слоев, причем могут использоваться известные специалисту наполнители.

Изготовление в соответствии с заявленным изобретением пероральных фармацевтических препаратов известно и описано в известных специалистам справочниках (например, Hager, Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5. Auflage, Springer Verlag, 1999, List et al., Arzneiformenlehre, 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1985, Bauer et al., Pharmazeutische Technologie, 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2012).

Пероральное лекарственное средство для щитовидной железы в соответствии с заявленным изобретением имеет высокую стабильность во всех климатических зонах. Стабильность при складировании по сравнению с обычными формами значительно улучшена. Тем самым, представляется возможным изготавливать форму для всех климатических зон. Кроме того, представляется возможным изготавливать формы с различными дозировками с помощью одной единственной базисной формы. Это упрощает изготовление и складирование форм и снижает затраты.

Приведенные ниже примеры поясняют более подробно заявленное изобретение, не ограничивая объем его охраны.

Пример 1.

В табл. I приведена рецептура состава в соответствии с заявленным изобретением орального лекарственного средства для щитовидной железы. При этом соотношение (вес.%) активное вещество:антиоксидант:адсорбционное средство составляет 1:7:32.

Таблица I

Компоненты	вес. %
L-тиронин натрий x 5 H <sub>2</sub> O	0,1
Микроскопическая целлюлоза	19,2
Желатинизированный крахмал	44,8
Кукурузный крахмал	30,0
L- цистеин x HCl x H <sub>2</sub> O	0,7
Окись магния	3,2
Карбонат натрия	2,0
	<b>100,0</b>

Пример 2.

В таблице II приведена рецептура состава в соответствии с заявленным изобретением перорального лекарственного средства для щитовидной железы. При этом соотношение (вес.%) активное вещество:антиоксидант:адсорбционное средство составляет 1:5:47.

Таблица II

Компоненты	вес. %
L-тироксин натрий x 5 H <sub>2</sub> O	0,1
Микроскопическая целлюлоза	58,5
Кукурузный крахмал	34,2
L-цистеин x HCl x H <sub>2</sub> O	0,5
Окись магния	4,7
Тальк	2,0
	<b>100,0</b>

Пример 3.

В табл. III приведен состав в соответствии с заявленным изобретением перорального лекарственного средства для щитовидной железы. При этом соотношение является следующим (вес.%): активное вещество:антиоксидант:адсорбционное средство 1:5:32.

Таблица III

Компоненты	вес. %
L-тироксин натрий x 5 H <sub>2</sub> O	0,1
Микроскопическая целлюлоза	19,2
Желатинизированный крахмал	45,0
L-цистеин x HCl x H <sub>2</sub> O	0,5
Окись магния	3,2
Тальк	2,0
	<b>100,0</b>

Пример 4.

Стабильность перорального фармацевтического средства для щитовидной железы в соответствии с заявленным изобретением.

При использовании рецептуры согласно примеру 3 изготавливались таблетки с количеством активного вещества 100 мг левотироксина-натрия. Кроме того, изготавливались такие же таблетки без антиоксиданта (цистеин) и без адсорбционного средства (двуокись магния). Эти обе формы подвергались затем

вместе с торговым продуктом (Letrox® 100) испытанию на стресс. При этом формы складировались в течение 12 дней при температуре 70°C и относительной влажности 100%. Содержание активного вещества проверялось перед складированием и через 3, 6, 9 и 12 дней. Результаты исследования представлены на фиг. 1. Оказалось, что рецептура согласно примеру 3 (с антиоксидантом и адсорбционным средством) через 12 дней имела только незначительное уменьшение содержания активного вещества.

Пример 5.

Изготовление таблеток левотероксин-натрий с различной дозировкой.

При использовании рецептуры согласно примеру 1 удалось приготовить только путем варьирования массы таблеток таблетки с различной дозировкой. При этом остается без изменений процентное содержание состава и, тем самым, также и соотношение между активным веществом (левотероксин), антиоксидантом и адсорбционным средством, а также наполнителем.

На основе данных состава отдельных компонентов, указанных в таблице I примера 1, изготавливается смесь для получения таблеток, которая содержит в 104 мг смеси 100 мкг активного вещества. Соответственно при прессовании таблеточной массы может устанавливаться дозировка активного вещества. Она соответствует нижеследующим значениям:

Дозировка 25 мкг	масса таблетки: 26,0 мг
Дозировка 50 мкг	масса таблетки: 52,0 мг
Дозировка 75 мкг	масса таблетки: 78,0 мг
<b>Дозировка 100 мкг</b>	<b>масса таблетки: 104,0 мг</b>
Дозировка 125 мкг	масса таблетки: 130,0 мг
Дозировка 150 мкг	масса таблетки: 156,0 мг
Дозировка 175 мкг	масса таблетки: 182,0 мг
Дозировка 200 мкг	масса таблетки: 208,0 мг
Дозировка 300 мкг	масса таблетки: 312,0 мг

В случае использования разделительных рисков оказывается, однако, необходимым увеличивать размер таблеток, чтобы добиться более простого ее разделения. В таком случае масса таблетки для дозировки 100 мкг увеличивается в два раза. При этом необходимо обращать внимание на то, что соотношение активного вещества к антиоксиданту и к адсорбционному средству не изменяется. При этом необходимо, чтобы увеличивалось соответственно количество остальных наполнителей таблетки, не изменяя соотношение активного вещества, антиоксиданта и адсорбционного средства в соответствии с заявленным изобретением. Выбираемая при прессовании таблетки ее масса соответствует нижеследующим значениям:

Дозировка 25 мкг	масса таблетки: 52,0 мг
Дозировка 50 мкг	масса таблетки: 104,0 мг
Дозировка 75 мкг	масса таблетки: 156,0 мг
<b>Дозировка 100 мкг</b>	<b>масса таблетки: 208,0 мг</b>
Дозировка 125 мкг	масса таблетки: 260,0 мг
Дозировка 150 мкг	масса таблетки: 312,0 мг

Пример 6.

Определение степени высвобождения.

На фиг. 2 показан профиль высвобождения формы в соответствии с заявленным изобретением согласно примеру 3. Таблетки имеют при массе 104 мг содержание активного вещества 100 мкг. Исследования проводились в лопастном аппарате при 100 мин<sup>-1</sup>. Объем высвобождаемой среды составляет 500 ml, высвобождаемая среда представляет собой фосфатный буфер с величиной pH 7,4.

Через 15 мин высвободилось уже 80% активного вещества, через 60 мин высвободилось более чем 90%.

Тем самым доказано, что использованные для стабилизации активного вещества, а именно антиоксиданты и адсорбционные средства, не влияют негативно на высвобождение и биологическую доступность.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральное фармацевтическое средство, содержащее активное вещество в форме гормона щитовидной железы или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с по меньшей мере одним антиоксидантом и по меньшей мере с одним адсорбционным средством, при соотношении (вес.%) активное вещество:антиоксидант:адсорбционное средство составляет от 1:1:5 до 1:50:100, отличающееся тем, что антиоксидант выбирают из серосодержащих органических антиоксидантов, при этом серосодержащие органические антиоксиданты выбирают из цистеина, глутатиона, димеркаптопропановой сульфоновой кислоты, а также их солей и смесей указанных средств и при этом адсорбент выбирают из окиси магния, и/или талька, и/или карбоната натрия.

2. Пероральное фармацевтическое средство по п.1, отличающееся тем, что активное вещество представлено в форме гормона щитовидной железы левотироксина или его фармацевтически приемлемых солей или лиотиронина или его фармацевтически приемлемых солей, или что смеси содержат указанные активные вещества.

3. Пероральное фармацевтическое средство по п.1 или 2, отличающееся тем, что дополнительно со-

держит активное вещество, при этом это дополнительное активное вещество предпочтительно представляет собой, по меньшей мере, йодированную соль, выбранную из йодидов или йодатов щелочноземельных металлов, в частности йодид калия или йодат калия, а также смеси указанных йодированных солей.

4. Пероральное фармацевтическое средство по п.1 или 2, отличающееся тем, что дополнительно содержит фармацевтически приемлемые наполнители, добавки и/или растворители.

5. Пероральное фармацевтическое средство по п.1 или 2, отличающееся тем, что серосодержащим органическим антиоксидантом является цистеин.

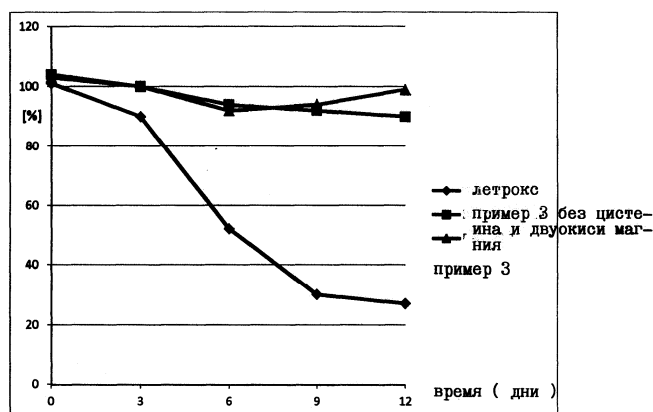
6. Пероральное фармацевтическое средство по п.1 или 2, отличающееся тем, что соотношение (вес.%) активного вещества:антиоксиданта:адсорбционного средства составляет от 1:5:5 до 1:10:40.

7. Пероральное фармацевтическое средство по п.1 или 2, отличающееся тем, что содержание активного вещества составляет 0,01 до 0,5 вес.%.

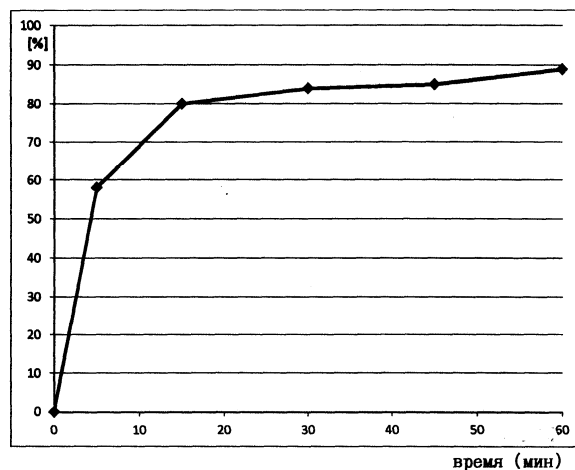
8. Пероральное фармацевтическое средство по п.1 или 2, отличающееся тем, что содержание активного вещества в одной дозировке составляет от 25 до 150 мкг.

9. Пероральное фармацевтическое средство по п.1 или 2, представленное в форме простой или многократно делимой таблетки.

10. Пероральное фармацевтическое средство по п.9, отличающееся тем, что делимая таблетка имеет риск для разлома, несколько расположенных параллельно друг другу риск для разлома или крестообразную насечку для разлома.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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