

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041224**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.09.28

(21) Номер заявки
201890828

(22) Дата подачи заявки
2016.10.21

(51) Int. Cl. **A61K 9/20** (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/606 (2006.01)

(54) **ПЕРОРАЛЬНАЯ ЭНТЕРОСОЛЮБИЛЬНАЯ ТАБЛЕТКА С ВЫСОКОЙ ДОЗОЙ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА МЕСАЛАЗИНА**

(31) **15192269.7**

(32) **2015.10.30**

(33) **EP**

(43) **2018.11.30**

(86) **PCT/EP2016/075427**

(87) **WO 2017/072050 2017.05.04**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДР. ФАЛЬК ФАРМА ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
**Вильхельм Рудольф, Прёльс Маркус,
Грайнвальд Роланд, Наджак Танжу
(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)**

(56) **WO-A1-2011045775
US-A1-2015196518
WO-A1-2015062640
WO-A10044353
WO-A2-2009047802
CA-A1-2444814
WO-A1-2012089677
EP-A1-2425826**

(57) Изобретение относится к пероральной энтеросолюбильной таблетке с высокой дозой активного вещества месалазина, которая обеспечивает эффективное введение 1000 мг этого активного вещества с помощью оптимизированной рецептуры, а также к применению такой таблетки для лечения хронических воспалительных болезней кишечника.

B1

041224

041224

B1

Хронические воспалительные болезни кишечника являются перемежающимися разрушительными воспалениями кишечника. Они включают два наиболее частых типа болезни Крона и язвенный колит, а также более редкие коллагенозный колит, лимфоцитарный колит и атипичный микроскопический колит. Болезнь Крона и язвенный колит различаются по их распределению, а также их макроскопическим и гистологическим картинам [Dignass et al. (2012) *Journal of Crohn's and Colitis* 6, 965-990].

Болезнь Крона может сегментально возникать во всех отделах от пищевода до прямой кишки и поражать все слои стенки. Типичными симптомами являются болезненный спазм, диарея, гипертермия и потеря веса. Язвенный колит начинается в прямой кишке и оттуда может распространяться на все отделы толстой кишки и по кругу воздействует только на слизистую оболочку. У пациентов наблюдаются геморрагический понос, болезненный спазм, анорексия и потеря веса. Этиология хронических воспалительных болезней кишечника все еще остается неясной, поэтому отсутствует этиологическое лечение.

Для лечения и предупреждения рецидива хронических воспалительных болезней кишечника, таких как язвенный колит и болезнь Крона, используют лекарственные средства, выделяющие месалазин. Месалазин является международным непатентованным названием 5-аминосалициловой кислоты. Хотя точный механизм действия пока неизвестен, терапевтическую эффективность соединения можно объяснить местным противовоспалительным действием на стенку кишечника. Месалазин применяют перорально и/или ректально в качестве средства первой линии. Показано, что для перорального лечения острого приступа язвенного колита, а также для предупреждения рецидива эффективно лечение высокой дозой месалазина, причем суточную дозу, равную 3 г, вводят один раз в сутки или разделяют на 3 разовые дозы (утром, днем и вечером).

Для предупреждения всасывания активного ингредиента в верхних отделах тонкой кишки после перорального введения, а также для селективного переноса месалазина на необходимый участок воздействия в кишечнике необходимо разработать конкретные галеновые препараты. Для решения этой задачи разовую дозу активного ингредиента можно приготовить в виде монолитной компактной дозированной формы, такой как, например, таблетка с энтеросолюбильным покрытием или таблетка с модифицированным высвобождением активных ингредиентов, или в виде состоящей из множества частиц разделенных дозированных форм, таких как например, гранулы/пеллеты с энтеросолюбильным покрытием или гранулы/пеллеты с модифицированным высвобождением активных ингредиентов. Известно, что эти формы исключают преждевременное высвобождение активных ингредиентов и вместо этого обеспечивают задержанное, непрерывное или прерывистое высвобождение дозы лекарственного средства, а также доставку месалазина на желательный целевой участок. В этом случае монолитная дозированная форма обладает тем преимуществом, что обычно ее объем меньше, чем при такой же дозе и составе у состоящей из множества частиц дозированной формы. При этом для многих пациентов таблетки легче проглатывать, чем соответствующие состоящие из множества частиц формы с такой же дозой.

В дополнение к таким галеновым требованиям правильный прием лекарственного средства, а также точное соблюдение инструкций по дозировке и типу и продолжительности приема пациентами являются существенным требованием для эффективности лечения месалазином. Соблюдение режима лечения само показывает, как точно и как долго пациент соблюдает назначенную схему дозировки. Несоблюдение пациентом режима лечения влияет на результаты лечения вплоть до неэффективности.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в дополнение к социальным/экономическим, системным связанным с заболеванием факторам описывает связанные с пациентом и лечением явления, как причины несоблюдения режима лечения. В качестве проявления связанных с пациентом и лечением факторов наряду с другими можно отметить сложность режима лечения и длительность лечения, а также мотивацию, ожидания и забывчивость пациентов. Таким образом, существенной мерой для улучшения соблюдения режима лечения является упрощение лечения лекарственными средствами.

Неподходящие схемы дозировки для перорального с высокой дозой лечения воспалительных болезней кишечника месалазином могут ухудшить повседневную жизнь и тем самым качество жизни пораженных пациентов. Это в особенности относится к пациентам, у которых после успешного лечения необходимо предупредить рецидив заболевания. Соблюдение режима лечения можно значительно улучшить путем введения лекарственных форм, которые удобны для пациентов, путем уменьшения количества принимаемых лекарственных средств, а также с помощью упрощенной схемы дозировки. В этом контексте ежедневный и точный прием высоких суточных доз месалазина представляет наибольшую трудность для пациента.

В предшествующем уровне техники описаны различные методики применения пероральных препаратов месалазина. Обосновано терапевтическое применение таблеток с энтеросолюбильным покрытием месалазина, содержащих относительно небольшие количества активного ингредиента, таких как например, энтеросолюбильные таблетки Салофалк (Salofalk®) 250-500 мг (EP0083775), энтеросолюбильные таблетки Клаверсал (Claversal®) 250-500 мг или энтеросолюбильные таблетки Азакол (Asacol®) 400 мг. Эти формы для введения содержат пленочные покрытия на основе полимерных веществ, обладающих зависимыми от pH характеристиками растворения. В зависимости от обнаруживаемого значения pH, а также количества нанесенного пленкообразующего агента можно выбрать конкретный отдел кишечника,

в котором начнется высвобождение месалазина. После полного растворения пленочного покрытия в тонком кишечнике можно обеспечить быстрое высвобождение месалазина из оставшейся части, и затем разрушение ядра таблетки. Таким образом, высвобождение лекарственного средства замедляется, но не модифицируется.

Современные пероральные формы для введения, содержащие месалазин, также включают препараты с высокой дозой активного соединения (вещества), которые однако обладают тем недостатком, что для их получения необходима очень сложная фармацевтическая технология. Так, описаны состоящие из множества частиц препараты в форме пеллет (EP 0977557). В EP 0977557 описан пероральный препарат из пеллет, обладающий профилем регулируемого высвобождения. В этом случае регулируемое высвобождение обеспечивается сложной полимерной матрицей, в которой активный ингредиент содержится в ядре пеллеты, и энтеросолюбильными пленочными покрытиями. Использование саше позволяет вводить более 1000 мг пеллет месалазина в одном саше. В WO 2004/093884 описано введение препарата месалазина отложенного высвобождения в виде саше в дозе равной от 500 мг до 10 г в одном саше. Т.е. для приготовления в форме таблетки известны только сложные фармацевтические технологии. В EP 1198226 также описана внутренняя матрица, в которой по меньшей мере частично заключено активное соединение. Кроме того, указанная пероральная форма для введения содержит наружную гидрофильную матрицу и необязательно другие наружные носители.

Другой препарат с высокой дозой включает матричное ядро определенной вязкости, где указанная гидрофильная матрица должна содержаться в количестве, равном от 1 до 20% в пересчете на полную массу таблетки (EP2621477).

В WO 2011/045775 раскрыты таблетки, обладающие относительно большим содержанием месаламина (1200 мг на таблетку). При изготовлении гранулированный месаламин смешивают с образующими матрицу соединениями, такими как карбопол, и затем прессуют. Указанные таблетки снабжают одним слоем энтеросолюбильного агента для покрытия.

В WO 00/44353 описаны фармацевтические композиции для медленного высвобождения различных активных ингредиентов в желудочно-кишечном тракте. В этом случае на некоторое количество содержащих активный ингредиент частиц нанесен материал, который нерастворим в желудочном и кишечном соке, где отдельные частицы после нанесения агентов для образования покрытия, таких как Eudragit® RS или Eudragit® NE спрессовывают друг с другом. В этом случае содержащее активный ингредиент ядро представляет собой однородную смесь, содержащую активный ингредиент и полимер, который нерастворим в желудочном и кишечном соке.

В WO 2015/062640 раскрыт изолирующий слой для ускоренного высвобождения активных ингредиентов в кишечнике для фармацевтических препаратов отложенного высвобождения. Описанные таблетки содержат ядро с фармацевтически активным ингредиентом, изолирующий слой, который обеспечивает ускоренное высвобождение активного ингредиента в кишечнике и закрывает ядро, а также наружное покрытие, которое, в свою очередь, состоит из внутреннего и наружного слоев. Наружный и внутренний слои наружного покрытия включают полимерные материалы, которые растворяются при значении pH, равном больше 6.

В WO 2009/047802 описаны фармацевтические препараты для различных активных ингредиентов, в частности, 5-аминосалициловой кислоты или ее метаболитов. Их вводят в биоадгезивном препарате. Отложенное высвобождение обеспечивается путем смешивания активного ингредиента с полимером, который нерастворим в желудочном соке, и затем прессуют. Затем на указанную матричную таблетку наносят энтеросолюбильное покрытие.

Объектом настоящего изобретения является получение стабильной таблетки с высокой дозой месалазина, которая обеспечивает введение 1000 мг активного ингредиента на единицу препарата с помощью оптимизированной рецептуры. Вследствие выбранного дизайна и размера таблетку можно проглотить без каких-либо затруднений, так что можно обеспечить такую же терапевтическую эффективность, как, например, при приеме двойного количества энтеросолюбильных таблеток Салофалк® 500 мг при упрощенной схеме дозирования. Это значительно упрощает лечение лекарственными средствами и обеспечивается регулярный прием лекарственного средства. Таким образом, все особенности настоящего изобретения улучшают приемлемость вводимой формы для пациентов, что приводит к улучшению соблюдения режима терапии.

Другим преимуществом настоящего изобретения является то, что таблетка с высокой дозой месалазина хорошо принимается пациентами. В этом случае существенно, что таблетку, которая сама по себе относительно большая, можно проглотить с успехом и без каких-либо затруднений. С другой стороны, таблетка с высокой дозой активного вещества, предлагаемая в настоящем изобретении, должна обладать профилем высвобождения активного ингредиента, который соответствует профилю высвобождения двух меньших таблеток. Это означает, что, например, таблетка с высокой дозой месалазина, содержащая 1000 мг активного ингредиента, должна обладать профилем высвобождения, соответствующим профилю активного ингредиента для двух таблеток по 500 мг активного ингредиента каждая.

Кроме того, для уменьшения нагрузки на пациентов относительно содержание инертных наполни-

телей и материалов покрытия необходимо поддерживать как можно меньшим. Инертные наполнители и материалы покрытия могут плохо переносить по меньшей мере некоторые пациенты и, таким образом, содержание необходимо поддерживать как можно меньшим.

Таким образом, настоящее изобретение относится к пероральной энтеросолюбильной таблетке с высокой дозой активного вещества, содержащей в качестве активного вещества 1000 мг месалазина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один инертный наполнитель, который не содержит образующих матрицу соединений, которые включают активное вещество месалазин в каркас, задерживая таким образом высвобождение активного вещества месалазина, где масса таблетки с высокой дозой активного вещества не более, чем на 35% больше, чем масса активного вещества, где таблетка имеет сопротивление излому более 160 Н, где профиль высвобождения в исследовании биологического растворения месалазина по существу соответствует профилю высвобождения двух таблеток, каждая из которых содержит половину количества месалазина в таблетке с высокой дозой, и где таблетка с высокой дозой активного вещества содержит защитное покрытие и два слоя пленочного покрытия, содержащего энтеросолюбильные полимеры, содержание которых составляет менее 10 мас.% в пересчете на полную массу таблетки с высокой дозой.

Препарат, предлагаемый в настоящем изобретении, не является матричной таблеткой, в которой высвобождение активного ингредиента регулируется матрицей в ядре таблетки.

В настоящем случае энтеросолюбильная означает, что таблетка с высокой дозой активного вещества соответствует требованиям, предъявляемым к энтеросолюбильной таблетке в соответствии со спецификациями статьи по вводимым формам Европейской Фармакопеи.

При использовании в настоящем изобретении таблетка с высокой дозой означает таблетку с высокой дозой активного вещества. В настоящем изобретении высокая доза, в частности, означает примерно 1000 мг активного вещества. Примерно 1000 мг означает диапазон от 980 мг до 1020 мг активного вещества, а именно месалазина. Таким образом суточную дозу, содержащую 3 г месалазина, можно использовать или путем одного введения трех таблеток с высокой дозой или путем использования по одной таблетке три раза (утром, днем и вечером).

По меньшей мере один инертный наполнитель выбирают из числа обычных фармацевтически приемлемых инертных наполнителей для гранулирования и приготовления таблетки. Указанный по меньшей мере один инертный наполнитель вместе с активным ингредиентом образует ядро таблетки. Особенно предпочтительно, если по меньшей мере один инертный наполнитель состоит только из поливинилпирролидона, предпочтительно повидона K25 (Povidone K25). Так, например, активное соединение месалазин превращают в гранулу активного ингредиента с помощью раствора связующего, состоящего из воды и повидона K25, с помощью мокрого гранулирования. Предпочтительно, если в этом случае повидон K25 содержится в таблетке с высокой дозой активного вещества в количестве, равном от 50 до 100 мг, предпочтительно от 50 до 80 мг, и более предпочтительно от 66,5 до 73,5 мг на 1000 мг месалазина.

В другом варианте осуществления таблетка с высокой дозой активного вещества, предлагаемая в настоящем изобретении, в дополнение к инертному наполнителю, которым предпочтительно является повидон K25, может содержать другие инертные наполнители, выбранные из группы, включающей сухие связующие, средства, способствующие разрыхлению, агенты для регулирования сыпучести и смазывающие вещества. Такие другие инертные наполнители предпочтительно добавляют в количестве, равном не более 180 на 1000 мг месалазина.

Например, сухие связующие выбраны из группы, включающей фосфаты кальция, лактозу, крахмал, целлюлозу, гекситы, синтетические полимеры. В этом случае микрокристаллическая целлюлоза является особенно предпочтительной. Тогда микрокристаллическая целлюлоза предпочтительно содержится в количестве, равном от 95,0 до 105,0 мг на 1000 мг месалазина в таблетке с высокой дозой.

Например, средства, способствующие разрыхлению, выбраны из группы, включающей крахмал, целлюлозу, производные целлюлозы, синтетические полимеры. В этом случае натриевая соль кроскармеллозы является особенно предпочтительной. Тогда натриевая соль кроскармеллозы предпочтительно содержится в количестве, равном от 57,0 до 63,0 мг на 1000 мг месалазина в таблетке с высокой дозой.

Например, агенты для регулирования сыпучести выбраны из группы, включающей крахмал, мыла металлов, безводный высокодисперсный диоксид кремния. В этом случае безводный высокодисперсный диоксид кремния является особенно предпочтительным. Тогда безводный высокодисперсный диоксид кремния предпочтительно содержится в количестве, равном от 4,75 до 5,25 мг на 1000 мг месалазина в таблетке с высокой дозой.

Например, смазывающие вещества выбраны из группы, включающей мыла металлов, жирные спирты, тальк, высокомолекулярные полиэтиленгликоли. В этом случае стеарат кальция является особенно предпочтительным. Тогда стеарат кальция предпочтительно содержится в количестве, равном от 12,4 до 13,7 мг на 1000 мг месалазина в таблетке с высокой дозой.

Кроме того, по меньшей мере один инертный наполнитель не содержит какие-либо образующие матрицу соединения. При использовании в настоящем изобретении образующие матрицу соединения означают все соединения, которые включают активное вещество месалазин в каркас и таким образом влияют на высвобождение активного вещества месалазина. Примерами образующих матрицу соедине-

ний являются производные целлюлозы, такие как например, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, воска, поливинилацетат, полимеры и сополимеры акрилатов и метакрилатов, такие как например, без каких-либо ограничений, Eudragit® типов RL, RS или NE. Для образующих матрицу соединений в значении, используемом в настоящем изобретении, следует понимать, что такие добавки содержатся в ядре таблетки и приводят к задержке высвобождения активного ингредиента.

Таблетка с высокой дозой активного вещества с пленочным покрытием, предлагаемая в настоящем изобретении, отличается тем, что масса таблетки с высокой дозой с пленочным покрытием не более, чем на 40% больше, чем масса активного вещества. Это означает, что например, таблетка с массой активного вещества, равной 1000 мг, обладает полной массой, равной не более 1400 мг.

В одном варианте осуществления масса ядра таблетки с высокой дозой активного вещества не более, чем на 40% больше, предпочтительно не более, чем на 35% больше и более предпочтительно не более, чем на 30% и особенно предпочтительно не более, чем на 25% больше, чем масса активного вещества.

В другом варианте осуществления содержание по меньшей мере одного инертного наполнителя составляет не более 35 мас.%, предпочтительно не более 30 мас.% и более предпочтительно не более 20 мас.% в пересчете на полную массу таблетки с высокой дозой.

В таком случае только теоретически возможно приготовить таблетку 1000 мг с высокой дозой активного вещества на основе рецептуры энтеросолюбильной таблетки Салофалка® 500 мг путем простого удвоения массы веществ, поскольку эта процедура вовсе не приводит к пригодным для проглатывания формованным продуктам массой, равной примерно 1,7 г. В этом случае масса таблетки на 70% больше, чем содержание чистого активного ингредиента.

В отличие от этого, таблетка с высокой дозой активного вещества, предлагаемая в настоящем изобретении, которая обладает биофармацевтическими и терапевтическими характеристиками, эквивалентными энтеросолюбильным таблеткам Салофалк® 500 мг, содержит инертный наполнитель в количестве лишь примерно 25%, так что масса таблетки не более, чем на 35% больше, чем содержание чистого активного ингредиента. Как показано в примере 1, таблетка с высокой дозой активного вещества 1000 мг, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает массой, равной лишь 1,3 г. Таким образом, при сохранении функциональности эти формованные продукты обладают значительно уменьшенной величиной и намного больше подходят для перорального введения, чем таблетка, полученная простым удвоением количеств. Это связано с улучшенной приемлемостью для пациента.

Таблетка с высокой дозой активного вещества, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из ядра таблетки с оптимизированными размерами - формой и величиной и в одном варианте осуществления по меньшей мере одного пленочного покрытия. Ядро таблетки получают прессованием порошкообразной смеси. Оно содержит гранулы активного ингредиента в смеси по меньшей мере с одним инертным наполнителем. В этом случае полное количество активного ингредиента в пересчете на таблетку обрабатывается в гранулах.

В отличие по меньшей мере от одного инертного наполнителя, по меньшей мере одно пленочное покрытие может содержать образующие матрицу соединения. По меньшей мере одно пленочное покрытие можно нанести в несколько слоев. Особенно предпочтительно наносить 2, 3 или большее количество слоев. Эти слои могут состоять из одинаковых или разных пленкообразующих веществ.

Предпочтительно, если в настоящем изобретении используют такие пленочные покрытия, которые не образуют матрицу, но растворяются *in vivo*. По меньшей мере одно пленочное покрытие выбрано из перечня пленкообразующих веществ, включающего гипромеллозу, ацетат-фталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилацетат-сукцинат целлюлозы, фталат поливинилацетата, шеллак, анионогенные сополимеры метакриловой кислоты и ее эфиров типа Eudragit®, такие как например, Eudragit® L, Eudragit® S или их смеси.

В предпочтительном варианте осуществления пленочное покрытие состоит из защитного покрытия, а также двух слоев, которые служат для обеспечения отложенного высвобождения активного ингредиента. Например, защитное покрытие состоит из гипромеллозы и двух слоев, которые служат для обеспечения отложенного высвобождения активного ингредиента, состоящих из Eudragit® L и Eudragit® S. Для высвобождения активного ингредиента *in vivo* защитное покрытие является нейтральным. Защитное покрытие ни само, ни в комбинации с другими слоями покрытия не ускоряет высвобождение активного ингредиента.

В особенно предпочтительном варианте осуществления таблетка с высокой дозой активного вещества, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит относительно тонкое "защитное покрытие" из гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы). Одним преимуществом указанного защитного покрытия является то, что присоединенное к нему энтеросолюбильное покрытие можно нанести лучше и равномернее, и что таким образом также можно нанести более тонкие слои энтеросолюбильного покрытия, состоящего из одного или двух слоев. Наконец, это приводит к тому, что хотя наносят меньше материала покрытия в пересчете на содержание активного ингредиента, тем не менее все же можно обеспечить желательный профиль высвобождения.

В другом предпочтительном варианте осуществления пленочное покрытие состоит из двух слоев которые служат для обеспечения отложенного высвобождения активного ингредиента. Например, эти два слоя состоят из Eudragit® L или Eudragit® S или смесей Eudragit® S и L.

В предпочтительном варианте осуществления гранулы активного ингредиента получают с помощью мокрого гранулирования месалазина с раствором связующего, состоящим из воды в качестве растворителя и растворимого в воде полимера, предпочтительно повидона K25, в качестве связующего. В этом случае добавленное количество повидона K25 составляет от 66,5 до 73,5 мг в пересчете на таблетку. После мокрого просеивания и сушки гранул активного ингредиента добавляют инертные наполнители для улучшения разрыхления, предпочтительно натриевую соль кроскармеллозы в количестве, равном от 57,0 до 63,0 мг в пересчете на таблетку, сухое связующее, предпочтительно микрокристаллическую целлюлозу в количестве, равном от 95,0 до 105,0 мг в пересчете на таблетку, агенты для регулирования сыпучести, предпочтительно безводный высокодисперсный диоксид кремния в количестве, равном от 4,75 до 5,25 мг в пересчете на таблетку, и смазывающее вещество, предпочтительно стеарат кальция в количестве, равном от 12,4 до 13,7 мг в пересчете на таблетку.

Конечную смесь, содержащую гранулы активного ингредиента и другие инертные наполнители, можно очень легко деформировать. При прессовании смешанных гранул образуются ядра таблеток, которые при массе, равной 1248 мг на единицу обладают содержанием активного ингредиента, равным 80%. Согласно изобретению неожиданно было установлено, что эти ядра таблеток, несмотря на высокое содержание активного ингредиента, характеризуются превосходными механическими характеристиками, а также быстрым и полным разрыхлением, что является важным требованием для высвобождения лекарственного средства после растворения пленочного покрытия. Прочность уплотненных продуктов можно оценить путем определения сопротивления излому и стойкости к истиранию. Обе характеристики предпочтительно определяют в соответствии с методиками 2.9.7 и 2.9.8 Европейской Фармакопеи. Сопротивление излому месалазина таблетки с высокой дозой, предлагаемой в настоящем изобретении, равно более 160 Н, стойкость к истиранию или износ при истирании, соответственно составляет менее 1%. Время разрыхления ядер таблеток в 0,3 М фосфатном буфере при pH 6,8, предпочтительно определяют в соответствии с методикой 2.9.1 Европейской Фармакопеи, и оно составляет менее 15 мин.

Пероральная энтеросолюбильная таблетка с высокой дозой активного вещества согласно настоящему изобретению полностью растворяется в искусственном кишечном соке, содержащем 0,3 М фосфатный буфер со значением pH 6,8 и температурой $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в течение 60 мин.

Однако активное соединение из пероральной энтеросолюбильной таблетки с высокой дозой активного вещества согласно настоящему изобретению не растворяется в искусственном желудочном соке со значением pH 1 в течение 60 мин

Согласно изобретению неожиданно было установлено, что ядро таблетки, вводимой в соответствии с настоящим изобретением, включает меньше инертных наполнителей, чем ядра таблеток в известных рецептурах, таких например, как рецептура энтеросолюбильных таблеток Салофалк® 500 мг, без изменения характеристик сформованного продукта. В этом случае гранулы активного ингредиента таблетки с высокой дозой активного вещества 1000 мг, содержащей только месалазин и повидон K25, приводят к таким же биофармацевтическим и терапевтическим характеристикам, как значительно более сложные гранулы энтеросолюбильных таблеток Салофалк® 500 мг, которые для солюбилизации активного ингредиента дополнительно содержат инертные наполнители карбонат натрия и глицин. В настоящем изобретении эти два вещества можно не использовать в предпочтительном варианте осуществления без замены. А именно, согласно изобретению неожиданно было установлено, что для полностью контролируемого с помощью pH высвобождения и доступности можно не использовать карбонат натрия и глицин. Отказ от карбонат натрия также приводит к тому, что гранулы активного ингредиента в таблетке с высокой дозой активного вещества 1000 мг, предлагаемой в настоящем изобретении, можно получить с использованием только воды и без использования органического растворителя, такого как этанол. Эффективность при использовании таблетки с высокой дозой активного вещества, предлагаемой в настоящем изобретении, подтверждена сравнительным клиническим исследованием.

В дополнение к улучшенной рецептуре гранул и форме продукта в качестве другой несомненной и неожиданной особенности настоящего изобретения следует отметить качественно и количественно оптимизированную композицию пленочного покрытия таблетки с высокой дозой месалазина 1000 мг. Таким образом, методика нанесения пленочного покрытия значительно упрощена и ускорена без ухудшения желательных характеристик высвобождения активного ингредиента. Это приводит к тому, что при использовании упрощенной схемы дозировки, а также улучшенной приемлемости для пациента обеспечивается такая же терапевтическая эффективность, как при приеме двойного количества энтеросолюбильных таблеток Салофалк® 500 мг.

Известно, что для успешного лечения острого приступа язвенного колита, а также предупреждения рецидива с помощью энтеросолюбильных таблеток Салофалк® 500 мг необходим определенный профиль высвобождения месалазина из дозированной формы. Местная доступность активного ингредиента начинается после прохождения желудка с дополнительным временем задержки, равным не менее 15 мин,

в тонкой кишке. Таким образом, с одной стороны, пленочное покрытие должно обеспечивать устойчивость вводимой формы к желудочному соку и, с другой стороны, оно может полностью раствориться только не менее, через 15 мин после прохождения желудка в тонкой кишке для обеспечения начала высвобождения активного ингредиента на желательном целевом участке. При использовании энтеросолюбильных таблеток Салофалк® 500 мг такое высвобождение обеспечивается путем последовательного нанесения трех слоев из 90,5 мг сополимера метакриловая кислота - метилметакрилат (1:1) всего в пересчете на таблетку с площадью поверхности, равной примерно 3,7 см² (что соответствует 25 мг/см² и нанесению на 13% поверхности). Он представляет собой анионогенный сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата с торговым названием Eudragit® L. Отношение количества свободных карбоксигрупп к количеству сложноэфирных групп оставляет 1:1 и определяет растворимость полимера начиная со значения pH, равного 6,0. Совместно с количеством нанесенной пленки это обеспечивает устойчивость к желудочному соку а также начало высвобождения активного ингредиента на целевом участке. Кроме того, ядра таблеток изолируют слоем нефункциональной гипромеллозы до нанесения сополимера метакриловая кислота - метилметакрилат (1:1).

"Защитное покрытие", которое предпочтительно используют в настоящем изобретении и которое предпочтительно состоит из материала энтеросолюбильного покрытия, такого как гидроксипропилметилцеллюлоза, растворяется в тонкой кишке независимо от значения pH после растворения энтеросолюбильного наружного покрытия. Однако высвобождение активного ингредиента не ускоряется или иным образом не модифицируется указанным защитным покрытием.

Таблетка с высокой дозой активного вещества 1000 мг, предлагаемая в настоящем изобретении, обеспечивает необходимые характеристики высвобождения месалазина в тонкой кишке по той причине, что на таблетки необходимо нанести значительно меньше полимерного материала. В отличие от энтеросолюбильных таблеток Салофалк® 500 мг покрытие включает лишь 72,0 мг пленкообразующего агента в пересчете на таблетку с площадью поверхности, равной примерно 5,3 см² (что соответствует 14 мг/см² и нанесению на 6% поверхности). Это заметное уменьшение количества пленки связано с оптимизированным количественным составом материала покрытия для отложенного высвобождения активного ингредиента, который необходимо нанести в два слоя вместо трех. В этом случае в качестве пленкообразующего агента используют два сополимера типа Eudragit®. В дополнение к Eudragit® L используют смесь Eudragit® L и Eudragit® S. Eudragit® S является торговым названием анионогенного полимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, где отношение количества свободных карбоксигрупп к количеству сложноэфирных групп оставляет 1:2. Растворимость указанного сополимера приведена для значений pH, равных 7,0 и более.

Как показано в примере 1, на ядра таблеток, изолированные с помощью гипромеллозы, в предпочтительном варианте осуществления сначала наносят слой сополимера метакриловая кислота - метилметакрилат (1:1). В этом случае 47,2 мг полимера наносят на поверхность каждого ядра таблетки (что соответствует 9 мг/см² и нанесению на 4% поверхности). Затем добавляют второй слой смеси, содержащей 60 мас.% сополимера метакриловая кислота - метилметакрилат (1:1) и 40 мас.% сополимера метакриловая кислота - метилметакрилат (1:2). Пленка, образовавшаяся из указанной смеси, приводит к нанесению на поверхность каждой таблетки дополнительного полимерного материала (что соответствует 5 мг/см² и нанесению примерно на 2% поверхности), состоящего из Eudragit® L и Eudragit® S.

Благодаря количественной и качественной оптимизации состава пленочного покрытия в таблетке с высокой дозой месалазина 1000 мг, устойчивость к желудочному соку, а также желательные характеристики высвобождения в верхнем отделе тонкой кишки обеспечиваются с помощью нанесения заметно меньшего количества полимерного материала. Это приводит к намного более простой схеме нанесения покрытия на ядра таблеток. Сравнительные исследования высвобождения активного ингредиента *in vitro* приводят к идентичным профилям высвобождения для таблетки с высокой дозой активного вещества, предлагаемой в настоящем изобретении, а также энтеросолюбильных таблеток Салофалк 500 мг в искусственном кишечном соке при необходимом времени задержки *in vitro*, равном не менее 15 мин. Кроме того, обеспечивается устойчивость к желудочному соку. В примере 3 приведены результаты сравнительных исследований высвобождения активного ингредиента.

Проведение сравнительных исследований высвобождения активного ингредиента, представленных в примере 3, является важным средством для выбора препаратов, поскольку результаты можно использовать для прогнозирования биофармацевтических и терапевтических характеристик. Если в этих исследованиях два сопоставляемых препарата ведут себя одинаково, можно прогнозировать реальную ситуацию *in vivo* для пациента.

Аппараты для исследования высвобождения *in vitro*, используемые в качестве стандарта, такие как ротационная корзинчатая и лопастная мешалка, являются подходящими только частично, поскольку они не могут надлежащим образом имитировать соответствующие условия прохождения через желудочно-кишечный тракт. В нем существуют другие условия прохождения и времени пребывания, состав и объем желудочно-кишечной жидкости, а также гидродинамические условия. Чем больше желудочно-кишечных сегментов стимулируются *in vitro*, тем точнее прогнозирование реального поведения дозиро-

ванной формы *in vivo*.

Значительно лучшей методикой прогнозирования препарата после проглатывания пациентом является как можно более точное стимулирование желудочно-кишечного тракта. Для этого особенно подходящим является аппарат с погружным цилиндром (аппарат 3, соответствующий главе 2.9.3 Европейской Фармакопеи). Указанная система позволяет изучить и сопоставить дозированные формы с учетом биологически адекватных условий исследования. Ими являются многократная замена сред, использование меньшего исследуемого объема, а также имитация движений при переносе. В примере 6 приведены результаты исследований высвобождения активного ингредиента таблетки с высокой дозой 1000 мг, предлагаемой в настоящем изобретении, в сопоставлении с энтеросолюбильными таблетками Салофалк 500 мг с использованием аппарата с погружным цилиндром.

В особенно предпочтительном варианте осуществления таблетка с высокой дозой месалазина 1000 мг, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает профилем высвобождения активного ингредиента по данным исследования биологического растворения, представленным в примере 6, который в основном соответствует профилю высвобождения двух таблеток 500 мг. Это означает, что до 120 мин растворяется менее 10% активного ингредиента и что через 180 мин растворяется 70% или предпочтительно не менее 80% или более активного ингредиента.

В другом предпочтительном варианте осуществления таблетки с высокой дозой являются продолговатыми с параллельными продольными сторонами и скругленными узкими сторонами. Поверхности являются двояковыпуклыми искривленными и свободны от рисок или канавок для разламывания. В этом случае высота таблетки h находится в диапазоне от 6 до 8 мм, предпочтительно в диапазоне от 6,8 до 7,4 мм, более предпочтительно 7,1 мм. Длина таблетки l находится в диапазоне от 19 до 22 мм, предпочтительно в диапазоне от 20 до 21 мм, более предпочтительно в диапазоне от 20,1 до 20,6 мм, например, 20,3 мм. Ширина таблетки b находится в диапазоне от 8 до 10 мм, предпочтительно в диапазоне от 9 до 9,8 мм, более предпочтительно в диапазоне от 9,2 до 9,7 мм, например 9,4 мм.

Радиусы кривизны (двойной кривизны) выпуклых верхней и нижней сторон продолговатой таблетки равны 4,25 и 60,00 мм в продольном направлении и 4,25 и 8,00 мм в поперечном направлении и обеспечивают оптимальное покрытие на таблетках, а также улучшенную проглатываемость таблеток с покрытием.

В примере 2 описаны размеры таблеток с высокой дозой месалазина 1000 мг, предлагаемых в настоящем изобретении. Площадь поверхности таблеток равна примерно 5 см^2 . Выбранный размер таблетки приводит к стабильным формованным продуктам с оптимальными механическими и геометрическими характеристиками для нанесения равномерных и тонких пленочных покрытий в барабанном устройстве для нанесения покрытий. Одновременно благодаря форме и размерам в значительной степени улучшается проглатываемость и тем самым приемлемость таблеток для пациентов.

Описанные особенности настоящего изобретения приводят к получению стабильной таблетки с высокой дозой месалазина 1000 мг. Первичную упаковку таблеток предпочтительно проводят в блистерах, состоящих из ПВХ (поливинилхлорид) или пластмассовой формирующей фольги из ПВХ, на которые нанесен ПВДХ (поливинилиденхлорид) и твердая алюминиевая закрывающая фольга. Качественный и количественный состав, а также выбранная методика приготовления и выбранные материалы первичной упаковки приводят к тому, что на таблетках обнаруживаются изменения после хранения при условиях климатической зоны II в течение не менее 36 месяцев. Кроме того, по данным исследований при нагрузке таблетки являются стабильными. Результаты исследований срока годности приведены в примере 4.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению содержащих месалазин таблеток с высокой дозой активного вещества, как описано выше для лечения хронических воспалительных болезней кишечника, предпочтительно для лечения язвенного колита или язвенного колита в фазе ремиссии. В одном варианте осуществления таблетку с высокой дозой месалазина 1000 мг, предлагаемую в настоящем изобретении, также как энтеросолюбильную таблетку Салофалк® 500 мг, используют для лечения острого приступа язвенного колита, а также предупреждения рецидива. В другом варианте осуществления в сутки вводят три таблетки с высокой дозой активного вещества согласно настоящему изобретению, предпочтительно каждую одну таблетку с высокой дозой вводят утром, днем и вечером.

В клиническом исследовании, проведенном, чтобы показать, что таблетку с высокой дозой активного вещества, предлагаемую в настоящем изобретении, можно сопоставить с таблетками 500 мг, описанными в предшествующем уровне техники, оба препарата исследовали в течение 8 недель. Всего 306 пациентов, страдающих от активного язвенного колита, лечили в двойном слепом (двойная имитация) клиническом исследовании в нескольких европейских странах с помощью таблеток месалазина 1000 мг, предлагаемых в настоящем изобретении (прием три раза в сутки) или таблеток месалазина 2×500 мг (также прием три раза в сутки). Пациенты, у которых наблюдалась клиническая ремиссия после 8 недель лечения (визит 4 пациентов) считали успешно вылеченными. Клиническая ремиссия была очень строго определена с помощью показателя активности заболевания ≤ 4 (CAI, показатель активности колита) при ежедневной частоте дефекации, соответствующей указанному показателю, равному 0 (определяется, как <18 дефекаций в неделю), и субпоказателю для ректального кровотечения, также равному 0 (определяет-

ся, как 0-1 кровавистых дефекаций для указанного субпоказателя). В примере 5 приведены результаты исследования различных статистически оцененных групп. Клиническое исследование можно было прекратить уже после промежуточного анализа вследствие сопоставимой эффективности. В группе подвергавшихся лечению, принимающих таблетку с высокой дозой активного вещества, предлагаемую в настоящем изобретении (M1000), для 46,6% пациентов обеспечено первичное доказательство эффективности, тогда как в группе подвергающихся лечению таблетками месалазина 2×500 мг (M2×500) ежедневно таких пациентов было 38,6% (пример 5).

Терапевтическая эффективность, безопасность и переносимость месалазина в равной степени обеспечивают оба препарата. С точки зрения этих критериев нет различия между энтеросолюбильной таблеткой салофалк 500 мг и таблеткой с высокой дозой месалазина 1000 мг, предлагаемой в настоящем изобретении.

Однако пациенты явно предпочитают медикаментозное лечение таблеткой с высокой дозой месалазина 1000 мг. Значительное большинство пациентов (47,7%) явно указывают на предпочтительный прием только одной таблетки. Лишь 10,5% пациентов, участвовавших в исследовании, предпочитали прием двух меньших таблеток месалазина. Этот результат является надежным, поскольку все пациенты, участвовавшие в двойном слепом клиническом исследовании, во время исследования принимали обе вводимые формы в виде плацебо или в виде настоящего средства. Это неожиданное решение можно отнести на счет выбранной формы и размера таблетки с высокой дозой и вследствие этого намного более простой и благоприятной для пациента дозировки и схемы введения, в результате чего упрощается регулярный прием лекарственных средств и улучшается приемлемость для пациентов. В соответствии с этим в случае таблетки с высокой дозой месалазина 1000 мг, предлагаемой в настоящем изобретении, соблюдение режима лечения можно улучшить, так что можно обеспечить пропорционально более успешное лечение месалазином по сравнению с лечением утвержденными к применению вводимыми формами. Таким образом, связанные с лечением пациентом факторы, приводящие к несоблюдению режима лечения, можно значительно ослабить при использовании таблетки с высокой дозой, предлагаемой в настоящем изобретении.

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения очевидны из следующих примеров.

Пример 1. Качественный и количественный состав предпочтительных вариантов осуществления энтеросолюбильной таблетки с высокой дозой месалазина 1000 мг.

Таблица 1

Соединение	Масса таблетки
Месалазин	1000,00 мг
Повидон К25	70,00 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	100,00 мг
Безводный высокодисперсный диоксид кремния	5,00 мг
Натриевая соль кроскармеллозы	60,00 мг
Стеарат кальция	13,00 мг
Гипромеллоза	6,50 мг
Макрогол 6000	7,60 мг
Сополимер метакриловая кислота - метилметакрилат 1:1	57,10 мг
Сополимер метакриловая кислота - метилметакрилат 1:2	14,90 мг
Тальк	12,05 мг
Диоксид титана	0,60 мг
Оксид железа, желтый	0,75 мг
Масса таблетки с покрытием	1347,50 мг

Состав предпочтительной таблетки с высокой дозой 1000 мг приведен в табл. 1.

Все описанные выше соединения ядра таблетки: месалазин, повидон К25, микрокристаллическая целлюлоза, безводный высокодисперсный диоксид кремния, натриевая соль кроскармеллозы и стеарат кальция добавляют до массы, равной 1248 мг. Это составляет 80,1 мас.% от массы готовой таблетки. Таким образом, содержание покрытий составляет менее 20,0 мас.% от массы готовой таблетки.

Пример 2. Форма таблетки, величина таблетки, геометрия таблетки, а также размеры энтеросолюбильной таблетки месалазина 1000 мг с высокой дозой.

Геометрия таблетки:

форма, внешний вид - продолговатая, палочкообразная;
 боковые стороны - параллельные немного скругленные продольные и скругленные узкие стороны;
 поверхность - двояковыпуклые искривленные поверхности, не содержащие риски или канавки для разламывания.

Величина и размеры таблетки (без пленочного покрытия):

высота таблетки - 7,1 мм (от 6,8 до 7,4 мм);
 длина таблетки - 20,3 мм (от 20,1 до 20,6 мм);
 ширина таблетки - 9,4 мм (от 9,2 мм до 9,7 мм);

высота края: 3,2 мм (от 2,9 до 3,5 мм);
 высота сферической шапки - 1,95 мм;
 длина окружности - 5,1 см;
 площадь окружной поверхности или края, соответственно - 1,64 см²;
 площадь проектированной поверхности - 1,84 см²;
 площадь поверхности: 5,32 см² (от 5,16 до 5,47 см²).
 Кривизна таблетки (радиусы кривизны сферической шапки):
 радиусы кривизны, продольные:
 радиус 1 - 4,25 мм;
 радиус 2 - 60,00 мм;
 радиусы кривизны, поперечные:
 радиус 1: 4,25 мм;
 радиус 2: 8,00 мм.

Пример 3. Доказательство эквивалентности профилей высвобождения активного ингредиента из энтеросолюбильных таблеток месалазина с высокой дозой 1000 мг и энтеросолюбильных таблеток Салофалк® 500 мг.

Таблетка с высокой дозой активного вещества (1000 мг), предлагаемая в настоящем изобретении, обладает профилем растворения месалазина, эквивалентным профилю для двух энтеросолюбильных таблеток Салофалк® 500 мг. В этом случае, в предпочтительном варианте осуществления сравнительные исследования высвобождения активного ингредиента *in vitro* проводили для двух разных партий энтеросолюбильных таблеток месалазина с высокой дозой 1000 мг и включали исследование в течение 2 ч в искусственном желудочном соке, обладающем значением pH, равным 1 (0,1 М HCl), а также последующее исследование в течение 60 мин в искусственном кишечном соке, обладающем значением pH, равным 6,8 (0,3 М фосфатный буфер). После обработки в искусственном желудочном соке таблеток с пленочным покрытием эталонного препарата, т.е. энтеросолюбильных таблеток Салофалк® 500 мг, и таблеток с пленочным покрытием, предлагаемых в настоящем изобретении, т.е. энтеросолюбильных таблеток месалазина с высокой дозой активного вещества 1000 мг, установлено, что профили месалазина в искусственном кишечном соке являются такими же. После необходимого времени задержки, равного не менее 15 мин, профили высвобождения практически совпадают и через 60 мин происходило полное растворение месалазина. Количества месалазина, высвободившегося после отдельных исследований разной длительности в искусственном кишечном соке для эталонного препарата и таблетки с высокой дозой, предлагаемой в настоящем изобретении, различаются менее, чем на 10%. В соответствии с нормативами Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency (EMA)) по исследованиям биологической эквивалентности (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Согг.) по результатам сопоставления исследований высвобождения активного ингредиента можно рассчитать коэффициент подобия (f_2) и он найден превышающим 50. Таким образом, профили считаются одинаковыми. Ниже приведено подробное описание исследований.

а) Схема исследования:

энтеросолюбильная таблетка месалазина с высокой дозой 1000 мг, партии G0605B001, G0605B002;
 энтеросолюбильные таблетки Салофалк® 500 мг, партия 1204966001.

б) Условия исследования высвобождения активного ингредиента:

аппарат для исследования высвобождения: аппарат с лопастной мешалкой (аппарат 2, соответствующий главе 2.9.3 Европейской Фармакопеи);

среды для исследований:

искусственный желудочный сок: 0,1 М HCl, объем 500 мл, 120 мин;

искусственный кишечный сок: 0,3 М фосфатный буфер pH 6,8, объем 1000 мл, 60 мин;

температура: 37,0°C±0,5°C;

скорость перемешивания: 100 об/мин;

количество образцов, использованных за время исследования, и партия: N=12;

длительность исследования: 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 45, 60 мин.

в) Методика определения содержания месалазина:

содержание месалазина, высвободившегося в среде для исследования, определяли спектрофотометрически при длине волны, равной 370 нм.

д) Результаты.

На фиг. 1 приведены профили высвобождения для трех исследованных партий. Расчеты коэффициента подобия (f_2) для времени заключительного исследования дали следующие результаты:

энтеросолюбильная таблетка месалазина с высокой дозой 1000 мг, партия G0605B001, и энтеросолюбильная таблетка салофалка 500 мг, партия 1204966001: $f_2=66$.

энтеросолюбильная таблетка месалазина с высокой дозой 1000 мг, партия G0605B002 и энтеросолюбильная таблетка Салофалк 500 мг, партия 1204966001: $f_2=53$.

Пример 4. Результаты исследований срока годности энтеросолюбильных таблеток месалазина с вы-

сокой дозой активного вещества 1000 мг.

Две партии энтросолюбильных таблеток месалазина с высокой дозой 1000 мг, полученных в предпочтительном варианте осуществления, упаковывали в блистеры, состоящие из ПВХ/ПВДХ алюминиевой фольги и для исследований срока годности хранили при 25°C/60% относительной влажности и 40°C/75% относительной влажности. После получения и через регулярные промежутки времени во время хранения определяли содержание и чистоту таблеток с пленочным покрытием, а также высвобождение активного ингредиента. В этом случае определение содержания и чистоты проводили по утвержденной методике ВЭЖХ/УФ, а определение высвобождения активного ингредиента из таблеток с пленочным покрытием проводили спектрофотометрически при длине волны, равной 370 нм. Таблетки с высокой дозой, предлагаемой в настоящем изобретении, ни при условиях длительного хранения (36 месяцев при 25°C/60% относительной влажности) ни при ускоренных условиях (6 месяцев при 40°C/75% относительной влажности) не характеризовались изменениями исследуемых характеристик. В двух приведенных ниже табл. 2 и 3 приведены результаты исследований срока годности этих двух партий.

Таблица 2

Энтросолюбильная таблетка месалазина с высокой дозой 1000 мг, партия G0605B001							
Материалы первичной упаковки: ПВХ/ПВДХ алюминий, блистер ¹							
Исследуемые параметры	Время хранения (месяцы) при 25°C/60% относительной влажности						
	0	6	9	12	18	24	36
Содержание месалазина (%)	97,0	96,6	98,5	98,0	100,0	98,9	97,5
Сумма содержаний продуктов разрыхления (%)	0,07	0,05	0,06	0,11	0,21	<0,05	0,15
Высвобождение активного ингредиента при 37°C (%) в 0,1 М НСl (120 мин)	устойчива	устойчива	устойчива	устойчива	устойчива	устойчива	устойчива
	а	а	а	а	а	а	а
	в буфере при pH 6,8 (15 мин)	0,8	0,1	0,1	0,4	0,3	0,5
	в буфере при pH 6,8 (60 мин)	93,2	94,4	84,4	95,0	91,3	92,5
		Время хранения (месяцы) при 40°C/75% относительной влажности					
			3			6	
Содержание месалазина (%)	97,0		97,7			97,0	
Сумма содержаний продуктов разрыхления (%)	0,07		0,07			0,09	
Высвобождение активного ингредиента при 37°C (%) в 0,1 М НСl (120 мин)	устойчива		устойчива			устойчива	
	а		а			а	
	в буфере при pH 6,8 (15 мин)	0,8		0,5		0,1	
	в буфере при pH 6,8 (60 мин)	93,2		93,0		90,5	

¹ПВХ/ПВДХ фольга (250 мкм, 60 г/м², оранжевая), алюминиевая фольга (20 мкм).

Таблица 3

Энтросолюбильная таблетка месалазина с высокой дозой 1000 мг, партия G0605B002							
Материалы первичной упаковки: ПВХ/ПВДХ алюминий, блистер ¹							
Исследуемые параметры	Время хранения (месяцы) при 25°C/60% относительной влажности						
	0	6	9	12	18	24	36
Содержание месалазина (%)	98,5	101,6	97,0	100,6	99,6	100,4	98,2
Сумма содержаний продуктов разрыхления (%)	0,07	0,13	0,21	0,05	0,22	0,06	0,15
Высвобождение активного ингредиента при 37°C (%) в 0,1 М НСl (120 мин)	устойчива	устойчива	устойчива	устойчива	устойчива	устойчива	устойчива
	а	а	а	а	а	а	а
	в буфере при pH 6,8 (15 мин)	3,2	2,9	2,9	4,1	3,8	2,3
	в буфере при pH 6,8 (60 мин)	92,3	91,4	95,2	96,9	96,3	95,4
		Время хранения (месяцы) при 40°C/75% относительной влажности					
			3			6	
Месалазин (%)	98,5		96,2			102,4	
Сумма содержаний продуктов разрыхления (%)	0,07		0,06			0,07	
Высвобождение активного ингредиента при 37°C (%) в 0,1 М НСl (120 мин)	устойчива		устойчива			устойчива	
	а		а			а	
	в буфере при pH 6,8 (15 мин)	3,2		2,6		1,3	
	в буфере при pH 6,8 (60 мин)	92,3		99,5		93,7	

¹ПВХ/ПВДХ фольга (250 мкм, 60 г/м², оранжевая), алюминиевая фольга (20 мкм).

Пример 5. Данные клинических исследований.

Результаты клинического исследования приведены в табл. 4.

Таблица 4

Методика анализа	Количество (%) пациентов с клинической ремиссией на стадии V4-LOCF						Разность ^a	95% ПДИ ^b	Доверительный уровень ^c	Значение p ^d
	M1000			M2×500						
	N	n	%	N	n	%				
Промежуточный анализ ПП I ^e	103	48	46,6	114	44	38,6	8,0%	[-9,6%, 25,2%]	0,0043	0,0003
Промежуточный анализ ПНА I	115	53	46,1	123	46	37,4	8,7%	[-8,1%, 25,0%]	0,0043	<0,0001
ПП заключительный ^f	134	64	47,8	144	61	42,4	5,4%	[-10,2%, 20,8%]	0,0043	0,0003
ПНА заключительный ^f	151	68	45,0	155	65	41,9	3,1%	[-11,7%, 17,8%]	0,0043	0,0006

^a разность содержаний ($\pi_{M1000} - \pi_{M2 \times 500}$);

^b повторяющийся 95% доверительный интервал (ПДИ);

^c односторонний локальный доверительный уровень;

^d критерий H_0 ($\pi_{M1000} - \pi_{M2 \times 500} \leq -0,15$) с помощью обращенной нормальной исследовательской статистики;

^e первичный анализ.

Методики анализа ПП/ПНА с учетом 68 исключенных пациентов, принимавших участие в промежуточном анализе I

В табл. 4 описаны анализ по протоколу (ПП) и анализы в "полном наборе анализов" (ПНА), где пациенты группы ПП принимали участие в исследовании по протоколу и в группе ПНА обследовали всех 306 пациентов, которые были включены в это исследование.

Пример 6. "Исследование биологического растворения" таблетки с высокой дозой активного вещества, предлагаемой в настоящем изобретении.

Для объективной оценки отклонений в растворении, которые обязательно наблюдаются у отдельных пациентов, проводили так называемое исследование "биологического растворения" *in vitro*.

Для доказательства эквивалентности профилей высвобождения активного ингредиента из энтеросолюбильной таблетки месалазина с высокой дозой активного вещества 1000 мг и энтеросолюбильных таблеток Салофалк 500 мг при биологически актуальных условиях исследования провели следующее исследование:

Использование аппарата с погружным цилиндром (аппарат 3, соответствующий главе 2.9.3 Европейской Фармакопеи) позволяет сопоставить отложенное высвобождение месалазина из таблетки с высокой дозой активного вещества, предлагаемой в настоящем изобретении, а также из энтеросолюбильных таблеток Салофалк 500 мг при биологически актуальных условиях. В этом случае одну дозу каждой таблетки помещают в цилиндр, который сверху и снизу закрыт проволочными сетками для удерживания дозированной формы. Указанный стеклянный цилиндр движется вверх и вниз в сосуде для растворения объемом примерно 325 мл. В отличие от стандартного аппарата для исследования высвобождения активного ингредиента с помощью этой системы можно изучить целый ряд сред для исследования. Стеклянный цилиндр движется в вертикальном направлении примерно на 10 см в сосуде для растворения, содержащем 200 мл среды для исследования. В этом случае частота движений равна 10 движений с погружением в минуту (ДПМ). Преимуществом этой системы является то, что при многократной замене сред в сосуде для растворения таблетки взаимодействуют с разными жидкостями для исследования и таким образом можно имитировать прохождение через желудочно-кишечный тракт.

Для исследований использовали таблетки с высокой дозой активного вещества 1000 мг, предлагаемые в настоящем изобретении, и энтеросолюбильные таблетки Салофалк 500 мг из имеющихся в продаже производственных партий. Для сопоставления обеих форм таблеток использовали всего пять сред для исследования, которые, в частности, имитируют значения pH в конкретных отделах желудочно-кишечного тракта в состоянии натощак. Времена пребывания в отдельных средах в сочетании с движениями перемешивания соответствуют условиям при которых дозированные формы также подвергаются воздействиям *in vivo*. Результаты исследований ясно показывают, что высвобождение активного ингредиента месалазина из таблетки с высокой дозой активного вещества, предлагаемой в настоящем изобретении, и из энтеросолюбильных таблеток Салофалк 500 мг, в равной степени происходит только при условиях, имеющихся в дистальной подвздошной кишке. В этом случае активный ингредиент полностью высвобождается из таблеток и доступен для локального воздействия. Это означает, что активный ингредиент переносится препаратом на желательный целевой участок. Ниже приведено подробное описание исследований:

а) Схема исследования:

энтеросолюбильная таблетка месалазина с высокой дозой активного вещества 1000 мг, партия 1501215501;

энтеросолюбильные таблетки Салофалк 500 мг, партия 1601218801.

б) Параметры исследования высвобождения активного ингредиента:

аппарат для исследования высвобождения - аппарат с погружным цилиндром (аппарат 3, соответствующий главе 2.9.3 Европейской Фармакопеи);
размер отверстий - 840 мкм;
объем каждого сосуда для растворения - 200 мл;
температура - $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$;
движения с погружением - 10 движений с погружением в минуту (ДПМ);
количество образцов, использованных за время исследования, и партия: N=6;
среды для исследования и времена извлечения и исследования соответственно:

Отдел желудочно-кишечного тракта	Значение pH	Среда для исследования	Время извлечения и исследования (мин)
желудок	1,2	0,1 М HCl	60
проксимальная тощая кишка	6,5	фосфатный буфер (Ph. Eur. 5.17.1)	15
дистальная тощая кишка	6,8	искусственный кишечный сок без пепсинов (SIF _{sp}) (Ph. Eur. 5.17.1)	15
проксимальная подвздошная кишка	7,2	фосфатный буфер (Ph. Eur. 5.17.1)	30
дистальная подвздошная кишка	7,5	искусственный кишечный сок без пепсинов (SIF _{sp}) (Ph. Eur. 5.17.1)	5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120
толстая кишка	не исследовали		

Расчитанная осмоляльность $\sim 0,5$ осмол/л с).

Определение содержания месалазина: определение содержания месалазина, высвободившегося в среду для исследования, проводили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектирование в УФ/ВИД (ультрафиолетовой/видимой) области (ВЭЖХ/УФ). Длина волны детектирования, равнялась 220 нм.

d) Результаты.

На фиг. 2 приведены профили высвобождения для обеих исследованных партий.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральная энтеросолюбильная таблетка с высокой дозой активного вещества, содержащая в качестве активного вещества 1000 мг месалазина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один инертный наполнитель, который не содержит образующих матрицу соединений, которые включают активное вещество месалазин в каркас, задерживая таким образом высвобождение активного вещества месалазина, где масса таблетки с высокой дозой активного вещества не более, чем на 35% больше, чем масса активного вещества, где таблетка имеет сопротивление излому более 160 Н, где профиль высвобождения в исследовании биологического растворения месалазина, по существу, соответствует профилю высвобождения двух таблеток, каждая из которых содержит половину количества месалазина в таблетке с высокой дозой, и где таблетка с высокой дозой активного вещества содержит защитное покрытие и два слоя пленочного покрытия, содержащего энтеросолюбильные полимеры, содержание которых составляет менее 10 мас.% в пересчете на полную массу таблетки с высокой дозой.

2. Пероральная энтеросолюбильная таблетка с высокой дозой активного вещества по п.1, в которой содержание по меньшей мере одного инертного наполнителя составляет не более 30 мас.% в пересчете на полную массу таблетки с высокой дозой.

3. Пероральная энтеросолюбильная таблетка с высокой дозой активного вещества по п.1, отличающаяся тем, что она содержит от 50 до 100 мг повидона (поливинилпирролидона).

4. Пероральная энтеросолюбильная таблетка с высокой дозой активного вещества по п.1, где таблетка имеет продолговатую форму с параллельными продольными сторонами и скругленными узкими сторонами и двояковыпуклыми искривленными поверхностями и свободна от рисок или канавок для разламывания.

5. Применение пероральной энтеросолюбильной таблетки с высокой дозой активного вещества по п.1 для лечения хронических воспалительных болезней кишечника.

6. Применение пероральной энтеросолюбильной таблетки с высокой дозой активного вещества по п.5 для лечения язвенного колита.

7. Применение пероральной энтеросолюбильной таблетки с высокой дозой активного вещества по п.6 для лечения язвенного колита в фазе ремиссии.

8. Применение пероральной энтеросолюбильной таблетки с высокой дозой активного вещества по п.5 для лечения хронических воспалительных болезней кишечника, где в сутки вводят три таблетки с высокой дозой.

9. Применение пероральной энтеросолюбильной таблетки с высокой дозой активного вещества по

п.8, где каждую одну таблетку с высокой дозой вводят утром, днем и вечером.

10. Пероральная энтеросолюбильная таблетка с высокой дозой активного вещества по п.1, отличающаяся тем, что она содержит защитное покрытие, которое не ускоряет или иным образом не модифицирует высвобождение активного ингредиента.

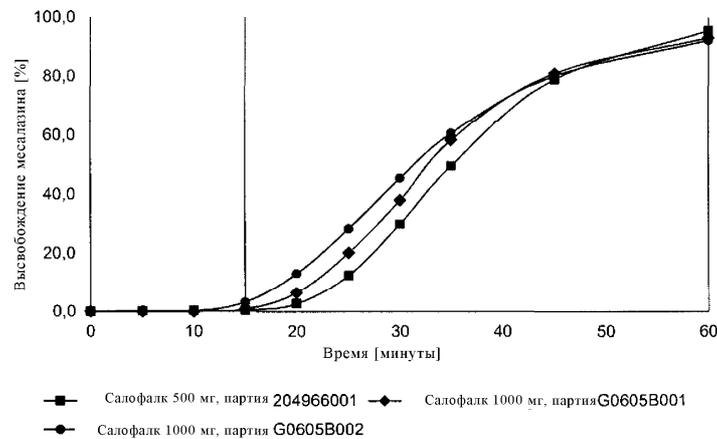
11. Пероральная энтеросолюбильная таблетка с высокой дозой активного вещества по п.1, которая содержит по меньшей мере один инертный наполнитель, включающий поливинилпирролидон.

12. Пероральная энтеросолюбильная таблетка с высокой дозой активного вещества по п.1, в которой по меньшей мере одно пленочное покрытие содержит два или более слоев.

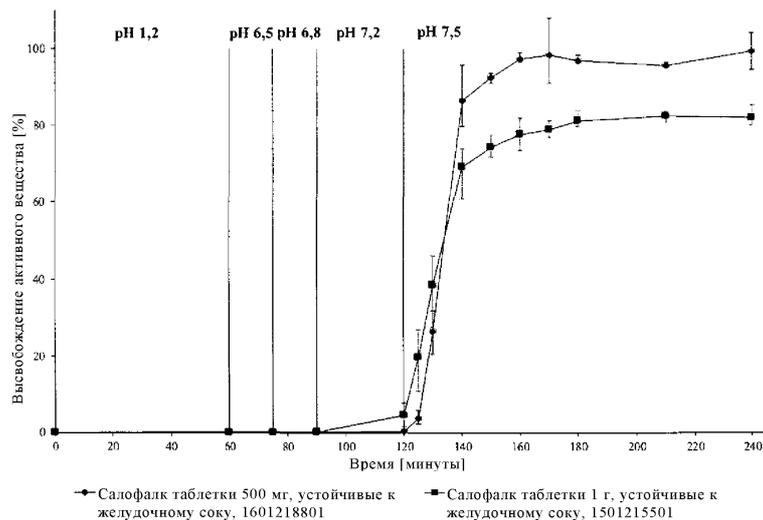
13. Пероральная энтеросолюбильная таблетка с высокой дозой активного вещества по п.1, где такая таблетка с высокой дозой полностью растворяется в искусственном кишечном соке, содержащем 0,3 М фосфатный буфер со значением pH 6,8 и температурой $37,0^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ в течение 60 мин.

14. Пероральная энтеросолюбильная таблетка с высокой дозой активного вещества по п.1, где таблетка также содержит защитное покрытие, которое ни само, ни в комбинации с двумя слоями энтеросолюбильного покрытия не ускоряет высвобождение активного вещества месалазина.

15. Пероральная энтеросолюбильная таблетка с высокой дозой активного вещества по п.13, где активное соединение не растворяется в искусственном желудочном соке со значением pH 1 в течение 60 мин.



Фиг. 1



Границы погрешностей демонстрируют разброс результатов (всегда наименьшее и наибольшее значение)

Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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