

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **041471**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.10.27**

(21) Номер заявки  
**201992230**

(22) Дата подачи заявки  
**2014.12.01**

(51) Int. Cl. *A61K 31/501* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)  
*A61K 9/16* (2006.01)

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ПИМОБЕНДАНА**

---

(31) **P1300702**

(32) **2013.12.04**

(33) **HU**

(43) **2020.02.28**

(62) **201600438; 2014.12.01**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ВЕТМЕДИКА ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:  
**Лацаи Петер (HU)**

(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) AU-A4-2012101682  
JP-A-2087191419  
WO-A1-2807038796  
WO-A1-2004060353

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, которая включает пимобендан в форме частиц помещенных в липиды матрицы носителя, где матрица носителя включает полиэтиленгликоли (ПЭГи), которые выбраны из группы, состоящей из полиэтиленгликолей, имеющих средний молекулярный вес от 4000 до 6000 г/моль, где цельная оболочка матрицы носителя служит для обеспечения быстрого растворения, и таким образом для надежного поглощения активного вещества при любых условиях pH, которые представлены в желудочно-кишечном тракте. Также настоящее изобретение относится к способу получения такой композиции с использованием технологии распылительной кристаллизации и включения помещенных в липиды частиц пимобендана в состав фармацевтической композиции для перорального введения теплокровным животным, например, в форме таблеток.

**B1**

**041471**

**041471  
B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области медицины, в частности к области ветеринарной медицины. Изобретение относится к усовершенствованиям рецептур для перорального применения ингибитора фосфодиэстеразы пимобендана, предназначенного для лечения застойной сердечной недостаточности, которая возникает по причине недостаточности сердечного клапана или дилатационной кардиомиопатии, и способам получения рецептур.

### Информация уровня техники

Пимобендан (4,5-дигидро-6-(2-(4-метоксифенил)-1H-бензимидазол-5-ил)-5-метил-3(2H)-пиридазинон) представляет собой производное бензимидазолпиридазона, который был описан в EP 0008391 как вещество, имеющее кардиотоническую, гипотензивную и антитромботическую активности.

EP 0439030 сообщает о низкой растворимости пимобендана в водной среде, которая характеризуется высокой зависимостью от pH. В зависимости от применяемой буферной системы приблизительно от 100 до 300 мг/л растворяется при pH в пределах 1 и 3, но при pH 5 только приблизительно 1 мг/л растворяется в воде. У людей это явление приводит к сильным колебаниям концентраций в крови, которые, как правило, слишком низкие. Эти неудовлетворительные характеристики поглощения объяснялись высокой зависимостью растворимости пимобендана от pH в водной среде и изменчивыми условиями pH в желудочно-кишечном тракте исследуемых субъектов. В соответствии с данным патентом низкая растворимость и высокая зависимость растворимости пимобендана от pH может быть преодолена с помощью использования однородной сухой смеси порошкообразного пимобендана и порошкообразной лимонной кислоты, где указанная выше смесь состоит не более чем приблизительно из одной части по весу пимобендана на не менее чем приблизительно пять частей по весу лимонной кислоты и фармацевтически активных носителей. Указанная смесь заключается в капсулы или подвергается прессованию в таблетки для перорального применения. Считается, что подверженные сильному изменению концентрации в крови могут быть предотвращены с помощью кислотной микросферы, которая возникает в результате растворения лимонной кислоты и образуются вокруг частиц пимобендана. Указанная микросфера всегда является кислотной и обеспечивает надежное, практически не зависящее от pH растворение и поглощение пимобендана.

WO 2005/084647 относится к новой твердой композиции, которая включает пимобендан, который является гомогенно диспергированным в поливалентной кислоте, выбранной из группы, которая состоит из лимонной кислоты, уксусной кислоты, малеиновой кислоты, винной кислоты или ее ангидрида, и вкусоароматического вещества. В соответствии с указанной выше публикацией большое количество лимонной кислоты и ее кислый привкус нелегко переносятся большинством животных. Таким образом, эти рецептуры должны быть насильственно скормлены животным или должны быть перемешаны с едой до их применения. В соответствии с WO 2005/084647 эти трудности могут быть преодолены с помощью применения этой новой композиции, предпочтительно в форме таблеток. Наиболее предпочтительной является таблетка, характеризующаяся тем, что такая таблетка включает 1,25, 2,5, 5 или 10 мг пимобендана, и дополнительно включает лимонную кислоту, предпочтительно в количестве 50 мг/г твердой композиции, искусственную ароматическую добавку со вкусом говядины и фармацевтически приемлемые наполнители.

WO 2010/055119 раскрывает новую композицию, которая включает пимобендан и органические карбоновые кислоты, где единственной карбоновой кислотой является янтарная кислота, а весовое соотношение янтарной кислоты к пимобендану равно как минимум 11:1.

WO 2010/010257 относится к использованию композиции покрытия для применения твердой ветеринарной фармацевтической композиции, содержащей пимобендан, при использовании способа нанесения напыления, которое состоит из порошка усиливающего аппетит вещества, связующего вещества и растворителя.

EP 2338493 обеспечивает новые кристаллические формы пимобендана, характеристики растворения которых такие, что добавление органической кислоты или ангидрида, таким образом, не является необходимым для обеспечения достаточного растворения вещества.

В соответствии со своими биофармацевтическими свойствами пимобендан может быть отнесен к классу IV в Биофармацевтической системе классификации (БСК). Это означает, что он проявляет проблемные молекулярные характеристики такие, как низкая растворимость и низкая всасываемость; оба свойства рассматриваются как таковые, которые ограничивают скорость поглощения. Несмотря на это, характеристики недостаточного поглощения пимобендана могут быть объяснены, в первую очередь, высокой зависимостью растворимости от pH в водной среде и варьирующими условиями pH в желудочно-кишечном тракте у животных, которых подвергают лечению. Является известным, что даже pH желудочного сока может колебаться в относительно широком диапазоне, а именно между 1 и 5, в зависимости от присутствия пищи. Было обнаружено, что при голодании значение pH в желудке у собак колеблется от 0,9 до 2,5, в то время как значение pH желудка может проявлять повышение pH на 2-3 единицы в первый час после приема пищи. Также кишечные соки характеризуются варьирующими условиями pH, которые находятся в пределах от 3 до 7,5.

В соответствии с данным уровнем техники недостаточное поглощение пимобендана вследствие вы-

сокой зависимости его растворения от pH предотвращается с помощью одновременного применения большого количества органической кислоты в композиции или путем использования другой кристаллической формы (полиморфной формы) данного вещества.

Целью данного изобретения является, таким образом, обеспечение улучшенной композиции пимобендана, которая преодолевает ограничения известного уровня техники.

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

Неожиданно автор изобретения преуспел в преодолении высокой зависимости растворения пимобендана от pH и в получении весьма удовлетворительного уровня растворения при любых условиях pH, которые встречаются в желудочно-кишечном тракте, и, таким образом, в достаточном поглощении даже при значительных колебаниях значения pH в желудочно-кишечном тракте без использования органической карбоновой кислоты или путем модификации кристаллической формы вещества, но с помощью применения способа помещения в липиды (липидного покрытия). Помещенные в липиды частицы пимобендана получают с помощью технологии распылительной кристаллизации, например, так как описано в US 4865851. Распылительная кристаллизация (также известная как охлаждение распылением) представляет собой один из способов, который применяется для получения микрочастиц или, в частности, микросфер. Они представляют собой твердые сферические частицы, имеющие приблизительный размер в пределах микрометра, в которых лекарственный препарат равномерно распределяется по всему объему частицы. Помещенные в липиды частицы проявляют быстрое и существенное растворение пимобендана из пероральной композиции при любом значении pH, которое встречается в желудочно-кишечном тракте у животных, которые подвергаются лечению, обеспечивая достаточное поглощение лекарственного препарата вне зависимости от весьма переменных условий pH. Технология распылительной кристаллизации, разработанная для получения помещенных в липиды частиц, является быстрой, недорогой и может быть легко масштабирована. Она является экологически чистой, поскольку не требует применения растворителя в композиции или в процессе производства. При использовании помещенных в липиды частиц стало возможным создавать пероральные рецептуры пимобендана с приятным вкусом, которые быстро и существенно растворяются при всех условиях pH, которые представляют микросреду(ы) желудочно-кишечного тракта, без включения каких-либо кислотных соединений.

Задача данного изобретения была неожиданно решена с помощью обеспечения фармацевтической композиции, которая включает пимобендан в форме частиц, помещенных в липиды матрицы носителя, где матрица носителя включает полиэтиленгликоли (ПЭГи), которые выбраны из группы, состоящей из полиэтиленгликолей, имеющих средний молекулярный вес от 4000 до 6000 г/моль.

В другом аспекте задача настоящего изобретения была неожиданно решена с помощью обеспечения композиции, где включение пимобендана в липиды матрицы носителя служит для обеспечения быстрого и существенного растворения пимобендана вне зависимости от условий pH.

В еще одном другом аспекте задача данного изобретения была неожиданно решена с помощью обеспечения процесса получения композиции, как было раскрыто в данном документе, который включает:

- (а) диспергирование частиц пимобендана в расплавленной матрице носителя, где матрица носителя включает полиэтиленгликоли (ПЭГи), которые выбраны из группы, состоящей из полиэтиленгликолей, имеющих средний молекулярный вес от 4000 до 6000 г/моль,
- (б) распыление дисперсии, полученной на стадии (а), и
- (в) охлаждение и сбор покрытых частиц.

В еще одном другом аспекте задача данного изобретения была неожиданно решена с помощью обеспечения композиции, которая включает пимобендан в форме частиц, помещенных в липиды матрицы носителя, получаемой при использовании способов для получения композиции, как было раскрыто в данном документе.

В еще одном аспекте задача данного изобретения была неожиданно решена с помощью обеспечения фармацевтической композиции для перорального введения теплокровным животным, предпочтительно домашним животным, в частности собакам, включающей ветеринарно эффективное количество композиции, как было раскрыто в данном документе, одно или более физиологически приемлемое вспомогательное вещество, и необязательно ветеринарно эффективное количество одного или более дополнительных активных ингредиентов, выбранных из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов альдостерона и/или петлевых диуретиков.

При применении фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением низкая растворимость и высокая зависимость растворимости пимобендана от pH может быть преодолена без совместного применения большого количества органической кислоты или использования другой кристаллической формы (полиморфной формы) данного вещества, как было продемонстрировано быстрым и существенным растворением активного вещества при любом значении pH, которое представляет микросреду(ы) желудочно-кишечного тракта. Практически независимое от pH растворение обеспечивает достаточное поглощение даже при варьирующих условиях pH у субъектов, которые подвергаются лечению.

### Подробное описание сущности изобретения

Перед тем, как воплощения данного изобретения будут описаны подробно, следует отметить, что форма единственного числа, как используется в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения, включает ссылку на форму множественного числа, если только контекст четко не указывает на иное.

Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значения, какое традиционно является известным среднему специалисту в данной области техники, к которой это изобретение относится. Все приведенные диапазоны и значения могут варьировать в диапазоне от 1 до 5%, если только не указано иное или иное не известно среднему специалисту в данной области техники, таким образом, термин "приблизительно" обычно опускается из описания и формулы изобретения. Несмотря на то, что любые способы и вещества, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, могут быть использованы на практике или в тестировании данного изобретения, предпочтительные способы, устройства и вещества будут далее описаны. Все указанные публикации в данном документе включены в данный документ в качестве ссылки с целью описания и раскрытия веществ, вспомогательных веществ, носителей и методик, как указано в публикациях, что может быть использовано в связи с данным изобретением. Ничего в данном документе не может быть истолковано как признание того, что данное изобретение не предоставляет право предшествовать такому раскрытию на основании более раннего изобретения.

В одном аспекте задача данного изобретения была неожиданно решена с помощью способа получения композиции, как раскрыто в данном документе, который включает:

(а) диспергирование пимобендана в форме частиц, предпочтительно со средним значением размера частиц меньше чем 20 мкм, в расплавленной матрице носителя, включающей полиэтиленгликоли со средним молекулярным весом от 4000 до 6000 г/моль, наиболее предпочтительно ПЭГ 6000, где матрица носителя предпочтительно имеет точку плавления от 40 до 80°C, более предпочтительно от 50 до 70°C, путем использования традиционных методик диспергирования, таких как использование мешалки с большими сдвиговыми усилиями, для получения дисперсии, предпочтительно гомогенной дисперсии;

(б) распыление дисперсии, полученной на стадии (а), путем применения традиционных распылителей, таких как центробежные распылители, форсунки высокого давления или пневматические форсунки и/или звуковые сопла, предпочтительно установленные в стандартное оборудование для распылительного отверждения/охлаждения, более предпочтительно при использовании системы распыления на основе сопла давления двух жидкостей или пневматического сопла, установленного на стандартное оборудование для распылительного отверждения/охлаждения, при давлении газа-вытеснителя от 1 до 10 бар, предпочтительно от 2 до 8 бар и более предпочтительно от 3 до 6 бар; и

(в) охлаждение и сбор покрытых частиц путем использования традиционных методик охлаждения и сбора, таких как применение потока холодного воздуха или инертного газа, такого как сухой азот, предпочтительно при температуре от 0 до 30°C, более предпочтительно при температуре от 3 до 15°C, даже более предпочтительно при температуре от 5 до 15°C, наиболее предпочтительно при температуре от 4 до 8°C, к оборудованию для распыления и сбора частиц, предпочтительно в циклонном сепараторе или рукавном фильтре.

В соответствии с дополнительным аспектом, задача данного изобретения была неожиданно решена с помощью обеспечения композиции, которая включает частицы пимобендана с цельной оболочкой матрицы носителя, где матрица носителя включает полиэтиленгликоли (ПЭГи), которые выбраны из группы, состоящей из полиэтиленгликолей, имеющих средний молекулярный вес от 4000 до 6000 г/моль, и где пимобендан в композиции или подобные ему лекарственные средства демонстрируют стремительное и полное (быстрое и существенное) растворение при всех условиях рН, которые представляют микросреду(ы) желудочно-кишечного тракта животных, которые подвергаются лечению.

В соответствии с дополнительным аспектом, данное изобретение обеспечивает фармацевтические композиции для перорального введения домашним животным, в частности собакам, которые включают частицы пимобендана помещенные в липиды в приемлемом материале носителя.

В соответствии еще с одним дополнительным аспектом данное изобретение предоставляет способ обеспечения надежного, быстрого и существенного растворения пимобендана при всех условиях рН, которые представляют микросреду(ы) желудочно-кишечного тракта животных, которых подвергаются лечению, который включает покрытие пимобендана приемлемым носителем и включение помещенных в липиды частиц в пероральную композицию, например, в таблетки.

Для эффективного преодоления высокой зависимости растворения пимобендана от рН и обеспечения покрытых частиц, которые демонстрируют быстрое и существенное растворения при всех условиях рН, которые представлены в желудочно-кишечном тракте собак, со средним значением диаметра покрытых частиц пимобендана предпочтительно равным менее чем 50 мкм.

Точка плавления носителя должна быть достаточно высокой, чтобы предотвратить плавление покрытых частиц в ротовой полости, но и не очень высокой для того, чтобы пимобендан сам по себе не плавился и/или не подвергался химической деградации во время процесса покрытия. Таким образом, носитель или смесь носителей, используемая как матрица носителя в данном изобретении, будет иметь точку плавления от 40 до 80°C и предпочтительно от 50 до 70°C.

В дополнительном воплощении данного изобретения матрица носителя включает полиэтиленгликоль, в частности ПЭГ 6000.

В дополнительном воплощении данного изобретения полиэтиленгликоль 6000 присутствует в количестве, составляющем от 10 до 100% по весу компонента матрицы носителя композиции, предпочтительно от 20 до 75% по весу компонента матрицы носителя композиции, более предпочтительно от 20 до 50% по весу компонента матрицы носителя композиции.

В дополнительном воплощении данного изобретения покрытые частицы в соответствии с данным изобретением, т.е. пимобендана в форме частиц, помещенных в липиды матрицы носителя, характеризуются средним значением (D50) для распределения размеров частиц, которое равно менее 500 мкм, предпочтительно менее 300 мкм, более предпочтительно менее 250 мкм и даже более предпочтительно менее 200 мкм. Контроль размера частиц является необходимым для обеспечения уверенности в том, что растворение пимобендана из последующего рецептированного продукта будет быстрым и существенным при всех условиях pH, которые представлены в желудочно-кишечном тракте животных, которые подвергаются лечению. Покрытые частицы, имеющие значение D50 менее чем 200 мкм, являются предпочтительными в связи с этим. Значение D50 представляет собой медиану для размера частицы при данном распределении размеров частиц, т.е. значение размера частиц, по сравнению с которым 50% всех частиц являются меньшими. Например, значение D50, равное 200 мкм означает, что 50% всех частиц имеют размер менее 200 мкм.

В дополнительном воплощении данного изобретения содержание пимобендана в частицах с покрытием колеблется от 1 до 80% по весу, предпочтительно от 5 до 30% по весу, более предпочтительно от 10 до 20% по весу.

Кроме того, что приемлемые носители для покрытия пимобендана также могут включать дополнительные полигликозилированные глицериды.

Полигликозилированные глицериды представляют собой смеси глицеридов жирных кислот и сложных эфиров полиоксиэтилена с жирными кислотами. В этих смесях жирные кислоты являются насыщенными или ненасыщенными, а глицериды являются моно-, ди- или триглицеридами или смесями таковых в любых соотношениях. Примеры подходящих полигликозилированных глицеридов включают, но не ограничиваются такими, как лауроил макроголглицериды или стеароил макроголглицериды.

Полигликозилированные глицериды имеют значение гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) больше чем 10 и являются диспергируемыми в воде. Предпочтительно полигликозилированные глицериды представляют собой стеароил макроголглицериды. Особенно предпочтительными полигликозилированными глицеридами являются стеароил макрогол-32 глицериды (например, Gelucire 50/13). Стеароил макрогол-32 глицериды являются полутвердыми/твердыми при комнатной температуре, имея точку плавления 50°C.

Полиэтиленгликоли USP (ПЭГи), также известные как макроголы, представляют собой гидрофильные полимеры оксиэтилена. ПЭГи, имеющие средний молекулярный более 900 г/моль, в основном являются полутвердыми или твердыми при температуре окружающей среды. Подходящий средний диапазон молекулярного веса для ПЭГов равен от 1500 до 20000 г/моль. Приемлемые коммерчески доступные продукты включают, но не ограничиваются таковыми, как ПЭГ 1500, ПЭГ 4000 и ПЭГ 6000. В соответствии с данным изобретением ПЭГ(и), присутствующий(е) в матрице носителя, имеет(ют) диапазон среднего молекулярного веса от 4000 до 6000 г/моль. В дополнительной особой группе композиций данного воплощения этот ПЭГ имеет средний молекулярный вес, равный приблизительно 6000 г/моль.

Матрица носителя также может содержать смесь по крайней мере одного полигликозилированного глицерида и по крайней мере одного полиэтиленгликоля. Предпочтительные полигликозилированные глицериды, представляющие собой стеароил макрогол-32 глицериды, присутствуют в количестве, которое составляет 10-100% по весу компонента матрицы носителя композиции, и особенно предпочтительно составляет 20-50% по весу компонента матрицы носителя композиции. Предпочтительные полиэтиленгликоли имеют средний молекулярный вес от 4000 до 6000 г/моль, а подходящий ПЭГ присутствует в количестве, которое составляет 10-100% по весу компонента матрицы носителя в композиции, и предпочтительно 30-80% по весу компонента матрицы носителя в композиции. Только один полигликозилированный глицерид и один полиэтиленгликоль может присутствовать в таком случае.

Частицы в соответствии с данным изобретением могут быть получены с помощью распыления дисперсии пимобендана в расплавленной матрице носителя и охлаждения частиц, полученных в соответствии с данным изобретением, и такой процесс составляет дополнительный аспект данного изобретения. Дисперсия может быть получена путем добавления пимобендана в форме частиц к расплавленному носителю или смеси носителей или, альтернативно, путем смешивания ингредиентов дисперсии вместе в твердой форме и расплавления матрицы носителя. Пимобендан в форме частиц может быть диспергирован в расплавленной матрице носителя при использовании обычных методик, например при использовании мешалки с большими сдвиговыми усилиями. В общем случае, температура расплавленной матрицы носителя должна быть на 20-40°C выше, чем его точка плавления. В общем случае, носитель или смесь носителей, которая используется для покрытия частиц пимобендана, должна иметь точку плавления в пределах диапазона от 40 до 80°C, предпочтительно от 50 до 70°C, а температура расплавленной матри-

цы носителя будет на 20-40°C выше, чем его точка плавления. Методики распыления, которые могут быть применены, включают использование обычных распылителей таких, как центробежные распылители, форсунки высокого давления и звуковые сопла. Использование системы распыления на основе сопла давления двух жидкостей, установленного на стандартное оборудование для распылительного отверждения/охлаждения, является, в частности, особо приемлемым.

В процессе распыления расплавленная дисперсия будет в основном подаваться в на форсунку распылителя при температуре в диапазоне от 70 до 100°C, предпочтительно от 75 до 95°C, более предпочтительно от 75 до 90°C, точная температура зависит от конкретной используемой матрицы носителя. Газ-вытеснитель, который подается на форсунку, может представлять собой воздух или инертный газ, такой как азот. Давление газа-вытеснителя равно от 1 до 10 бар, предпочтительно от 2 до 8 бар и более предпочтительно от 3 до 6 бар. Давление распыления желательно находится под контролем для того, чтобы получить частицы предпочтительного размера.

Покрытые частицы могут быть кристаллизованы и собраны с помощью обычных методик. Покрытые частицы могут быть приемлемым образом подвергаться кристаллизации путем применения потока холодного воздуха или сухого азота к камере распыления при температуре от 0 до 30°C, предпочтительно от 3 до 15°C, более предпочтительно от 5 до 15°C, наиболее предпочтительно от 4 до 8°C. Покрытые частицы собирают как свободнотекущий порошок при использовании либо циклонного сепаратора или рукавного фильтра. Покрытые частицы имеют сферическую форму и значение D50 менее 500 мкм, предпочтительно менее 300 мкм, более предпочтительно менее 250 мкм, и даже более предпочтительно менее 200 мкм.

Покрытые частицы в соответствии с данным изобретением могут быть включены в фармацевтическую композицию для перорального применения при использовании дополнительных фармакологически активных ингредиентов и/или физиологически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

Композиции в соответствии с данным изобретением могут, например, включать таблетки, гранулы, порошки, суспензии, пероральные мази и гели. Таблетки, включая жевательные таблетки, в частности, представляют собой предпочтительную лекарственную форму.

Соответственно, данное изобретение также относится к пероральной композиции пимобендана, предпочтительно таблетки, которая включает

ветеринарно эффективное количество пимобендана в качестве активного вещества в форме частиц, помещенных в липиды матрицы носителя, и физиологически приемлемые вспомогательные вещества.

Количество пимобендана в пероральной композиции предпочтительно находится в диапазоне от 0,01 до 10% по весу, более предпочтительно от 0,5 до 1,0% по весу из расчета на всю композицию.

Пероральные композиции пимобендана в соответствии с данным изобретением могут также включать ветеринарно эффективные количества дополнительных активных ингредиентов, которые могут быть выбраны из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов альдостерона и/или петлевых диуретиков. Не ограничивающие примеры активных веществ, которые могут быть использованы в комбинации с покрытыми частицами пимобендана в соответствии с данным изобретением представляют собой: беназеприл (ХРС № 86541-75-5), спиролактон (ХРС № 52-01-7) и/или фуросемид (ХРС № 54-31-9), все независимо друг от друга в свободной форме или в форме физиологически приемлемой соли, которая предпочтительно является помещенной в липиды матрицы носителя. Эти дополнительные активные вещества могут также быть добавлены к пероральной композиции пимобендана в форме помещенных в липиды частиц, полученных с помощью использования методики распылительной кристаллизации. Предпочтительно, пероральные композиции пимобендана в соответствии с данным изобретением также состоят из ветеринарно эффективных количеств беназеприла в свободной форме или в форме физиологически приемлемой соли, которая предпочтительно является помещенной в матрицу носителя. Дополнительные активные вещества могут присутствовать в пероральной композиции данного изобретения в количестве от 0,01 до 50% по весу, предпочтительно от 0,1 до 20% по весу, из расчета на общий вес всей(х) композиции/композиций.

Пероральные композиции пимобендана могут быть рецептированы при использовании традиционных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Таким образом, например, таблетки могут быть получены при использовании связующих агентов (например, предварительно желатинизированного крахмала, поливинилпирролидона или гидроксипропилметилцеллюлозы), наполнителей (например, лактозы, микрокристаллической целлюлозы или гидрофосфата кальция), лубрикантов (например, стеарата магния, талька или коллоидной окиси кремния), разрыхлителей (например, крахмала или карбоксиметилкрахмала натрия) или увлажняющих агентов (например, лаурилсульфата натрия). Композиция таблетки в соответствии с данным изобретением, в дополнение, содержит одно или более привлекательных, физиологически приемлемых, натуральных или синтетических ароматизаторов. Предпочтительные вкусовые добавки представляют собой искусственную ароматическую добавку со вкусом говядины, печеночный порошок и пивные дрожжи. Вкусовые добавки присутствуют предпочтительно в композиции таблетки данного изобретения в пределах от 1,0 до 60% по весу, более предпочтительно от 5,0 до 30% по весу, из расчета на общий вес всей(х) композиции/композиций.

Композиция пероральной мази или геля в соответствии с данным изобретением может содержать фармакологически приемлемые вспомогательные вещества, например, загустители (например, ксантановую камедь, поливинилпирролидон, полиакрилаты такие, как карбополы, кукурузный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, диоксид кремния или их комбинации), увлажняющие вещества (например, глицерин), консерванты (например, бензиловый спирт, бензойная кислота, эфиры бензойной кислоты или *p*-гидроксibenзоаты, агенты для регуляции pH (основания или кислоты), связующие вещества, наполнители, поверхностно-активные или диспергирующие агенты. Вышеуказанные фармакологически приемлемые вспомогательные вещества являются известными среднему специалисту в области техники ветеринарных композиций. Композиция пероральной мази или геля в соответствии с данным изобретением также содержит ветеринарно приемлемые привлекательные ароматизаторы. Подходящие вкусовые добавки в составе композиций данного изобретения представляют собой, например, искусственную ароматическую добавку со вкусом говядины, пищевые экстракты такие, как высушенная печень или солодовый экстракт, и ароматические добавки с запахом меда.

Фармацевтические композиции данного изобретения могут быть получены в соответствии с традиционными методиками, хорошо известными в фармацевтической промышленности. Таким образом, например, таблетки могут быть получены путем прямого прессования сухой смеси помещенных в липиды частиц пимобендана вместе со вспомогательными веществами и, необязательно, вместе с дополнительными активными веществами или путем влажного гранулирования. Композиция пероральной мази или геля может быть получена путем диспергирования помещенных в липиды частиц пимобендана и, необязательно, дополнительных активных ингредиентов в приемлемом носителе.

Композиции для использования в соответствии с данным изобретением могут, если это необходимо, присутствовать в упаковке или дозирующем устройстве, которое может содержать одну или более единичных доз. Упаковка может, например, состоять из металлической или пластиковой пленки, такой как блистерная упаковка.

Композиции в соответствии с данным изобретением являются приемлемыми для лечения застойной сердечной недостаточности, которая возникает по причине недостаточности сердечного клапана или дилатационной кардиомиопатии у домашних животных, в частности у собак.

Эффективность обусловлена достаточным растворением и последующим поглощением активного вещества. Профили растворения, полученные для композиции таблеток в соответствии с данным изобретением и для коммерчески доступных таблеток, при котором обе таблетки содержат 5 мг пимобендана, сравнивали в буферах с pH 1,2, 4,5 и 7,5, т.е. при условиях pH, которые представляют разные части/микросреды желудочно-кишечного тракта домашних животных. Растворенные концентрации пимобендана были определены с помощью одобренного способа сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии (UHPLC).

Пероральные композиции в соответствии с данным изобретением проявляют высокую вкусовую привлекательность, что означает добровольное принятие или потребление композиции теплокровными животными, например, домашними животными, в частности собаками. Принятие пероральной композиции, содержащей помещенные в липиды частицы пимобендана и подходящие дополнительные ингредиенты в соответствии с данным изобретением, было протестировано на собаках.

#### Краткое описание фигур

Фиг. 1: профили относительного растворения рецептур таблеток, которые содержат 5 мг пимобендана, полученных в соответствии с примером 3 данного изобретения, и коммерчески доступных в форме жевательных таблеток, соответственно, при условиях высоко кислотного значения pH (pH 1,2). Условия тестирования: V=1000 мл, скорость вращения = 100 об/мин, условия хроматографии: Agilent Infinity 1290 UHPLC, RP18, 50×3,0 мм, колонка 1,7 мкм, 27:73 об./об.% ацетонитрила: фосфатный буфер в качестве мобильной фазы, объемная скорость потока 0,4 мл/мин., определение при длине волны 290 нм.

Фиг. 2: профили относительного растворения рецептур таблеток, которые содержат 5 мг пимобендана, полученных в соответствии с примером 3 данного изобретения, и коммерчески доступных в форме жевательных таблеток, соответственно, при условиях умеренно кислотного значения pH (pH 4,5). Условия тестирования идентичны таким для фиг. 1.

Фиг. 3: профили относительного растворения рецептур таблеток, которые содержат 5 мг пимобендана, полученных в соответствии с примером 3 данного изобретения, и коммерчески доступных в форме жевательных таблеток, соответственно, при нейтральном значении pH (pH 7,5). Условия тестирования идентичны таким для фиг. 1.

#### Примеры

Следующие примеры служат для того, чтобы дополнительно проиллюстрировать данное изобретение; но это не следует трактовать как ограничение объема данного изобретения, раскрытого в данной заявке.

Пример 1. Пимобендан, помещенный в липиды матрицы носителя Gelucire 50/13 (18,0 кг), расплавили в емкости из нержавеющей стали и доводили до температуры 85°C. Пимобендан (2,0 кг) со средним значением размера частицы < 20 мкм добавляли к расплавленной жидкости. Расплавленную дисперсию подвергали перемешиванию с большими сдвиговыми усилиями для получения гомогенной суспензии и

закачивали в устройство для распылительной кристаллизации. Смесь распыляли при использовании системы распыления на основе сопла давления двух жидкостей при давлении газа газа-вытеснителя от 3 до 6 бар. Распыленные капли охлаждали с помощью воздуха, поступающего в распылительную камеру при температуре от 5 до 10°C, и твердые частицы собирали в циклонном сепараторе. Помещенный в липиды пимобендан представлял собой сферические частицы со средним значением размера частиц 90 мкм.

Пример 2. Пимобендан, помещенный в липиды матрицы носителя Gelucire 50/13 (4,5 кг) и ПЭГ 6000 (13,5 кг), расплавляли в емкости из нержавеющей стали и доводили до температуры 90°C. Прибавляли пимобендан (2 кг) с размером частиц < 20 мкм. Расплавленную дисперсию подвергали перемешиванию с большими сдвиговыми усилиями для получения гомогенной суспензии, и эту смесь подвергали распылительной кристаллизации так, как было описано в Примере 1, для получения продукта, покрытого липидами, который имеет тот же размер и форму частиц. Например, три разные партии получали со значением D50 118 мкм, 136 мкм и 166 мкм, соответственно.

Пример 3. Рецептuru таблетки.

Пимобендан, помещенный в матрицу носителя, которая состоит из Gelucire 50/13 и ПЭГ 6000, перемешивали с ароматической добавкой со вкусом печени свиньи, сухими дрожжами и дополнительными вспомогательными веществами в роторной мешалке. Полученную смесь подвергали уплотнению с получением таблеток при использовании подходящего таблетировочного пресса и приемлемых пуансонов.

<i>Таблетки прямого прессования</i>	<i>Количество (об./об.%)</i>
Пимобендан помещенный в липиды матрицы носителя	6,3
Лактоза	20,5
Порошок печени свиньи	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза	19,0
Предварительно желатинизированный крахмал	11,2
Карбоксиметилкрахмал натрия	10,0
Сухие дрожжи	10,0
Тальк	2,0
Стеарат магния	1,0

Пример 4. Рецептuru таблетки.

Пимобендан, помещенный в липиды матрицы носителя Gelucire 50/13, фуросемид и вспомогательные вещества перемешивали в роторной мешалке, и потом смесь подвергали прессованию с получением таблеток при использовании подходящего таблетировочного пресса и приемлемых пуансонов.

<i>Пероральная таблетка</i>	<i>Количество (об./об.%)</i>
Пимобендан помещенный в липиды матрицы носителя	3,1
Фуросемид	5,0
Лактоза	25,0
Микрокристаллическая целлюлоза	21,9
Ароматическая добавка со вкусом говядины	20,0
Предварительно желатинизированный крахмал	14,0
Карбоксиметилкрахмал натрия	8,0
Тальк	2,0
Стеарат магния	1,0

Пример 5. Рецептuru таблетки.

Помещенные в липиды частицы пимобендана, полученные в соответствии с примером 2, смешивали с покрытым липидом бензаеприлом, частицы которого помещали в матрицу носителя, которая состоит из дистеарата глицерина, сухих дрожжей, искусственной ароматической добавки со вкусом печени и дополнительных вспомогательных веществ, в роторную мешалку, и потом образованную смесь подвергали прессованию с получением таблеток, при использовании подходящего таблетировочного пресса.

<i>Таблетки прямого прессования</i>	<i>Количество (об./об.%)</i>
Пимобендан помещенный в липиды матрицы носителя	6,3
Покрытый липидами бензаеприл	12,5
Сухие дрожжи	25,0
Карбоксиметилкрахмал натрия	15,0
Микрокристаллическая целлюлоза	13,2
Моногидрат лактозы	12,5
Предварительно желатинизированный крахмал	10,0
Искусственная ароматическая добавка со вкусом печени	3,5
Тальк	2,0

Пример 6. Растворение in vitro.

Поглощение пимобендана сильно зависит от уровня растворения активного вещества при изменяемых условиях pH, которые представлены в желудочно-кишечном тракте. Профили растворения пимобендана из таблеток, полученных в соответствии с примером 3 данного изобретения, и коммерчески доступных жевательных таблеток, которые обе содержат 5 мг активного вещества, подвергали сравнению при различных условиях pH, которые представлены в желудочно-кишечном тракте. Результаты приведены на фиг. 1-3. Как можно увидеть из этих данных, скорость растворения пимобендана из композиции таблеток, полученных в соответствии с данным изобретением, была высокой и существенной при каждом из тестируемых значений pH. При pH 1,2 скорость и уровень растворения из композиции в соответствии с данным изобретением и коммерчески доступных жевательных таблеток были практически идентичными. Несмотря на это, при pH 4,5 и 7,5, растворение активного вещества было намного более быстрым и полным из композиции таблеток в соответствии с данным изобретением, чем для эталонного препарата. Эти результаты четко демонстрируют, что композиция таблетки, полученная в соответствии с данным изобретением, обеспечивает весьма удовлетворительное растворение пимобендана при всех условиях, которые представлены в желудочно-кишечном тракте, даже если в нем существуют значительные колебания pH, без добавления каких-либо органических карбоновых кислот, которые присутствуют в обильных количествах в коммерчески доступных препаратах.

		Уровень растворения (%) – pH 1,2				
Время (мин.)	0	10	15	20	30	45
Композиция в соответствии с Примером 3	0	86,8	91,0	92,7	94,1	96,2
Коммерческая композиция	0	74,9	90,0	93,7	93,8	94,5

		Уровень растворения (%) – pH 4,5				
Время (мин)	0	10	15	20	30	45
Композиция в соответствии с Примером 3	0	88,2	92,3	93,2	93,8	93,8
Коммерческая композиция	0	62,0	77,8	85,7	88,7	88,4

		Уровень растворения (%) – pH 7,5				
Время (мин)	0	10	15	20	30	45
Композиция в соответствии с Примером 3	0	85,0	89,6	89,8	90,4	90,7
Коммерческая композиция	0	58,6	71,9	78,4	81,1	81,8

Пример 7. In vitro растворение.

Профили растворения пимобендана и бензаеприла из таблеток, полученных в соответствии с примером 5 и содержащих 2,5 мг пимобендана и 5 мг бензаеприла, сравнивали с композициями коммерчески доступных жевательных таблеток в буферах с pH 1,2, 4,5 и 7,5. Результаты, полученные из данного исследования, демонстрируют, что растворение пимобендана и бензаеприла из композиции, которая со-

держит оба активных вещества, помещенных в липидную оболочку, происходит медленнее, чем в соответствующей коммерческой композиции, которая содержит только одно активное вещество, т.е. либо пимобендан, либо беназеприл, уровень растворения обоих активных веществ через 45 мин растворения является более высоким для комбинации, чем для коммерческой монокомпозиции при всех условиях pH, которые представлены в желудочно-кишечном тракте собак.

Уровень растворения (%) – pH 1,2											
Время (мин.)	0	10		15		20		30		45	
		Пимо	Бена								
Композиция в соответствии с Примером 5	0	32	33	48	47	62	59	82	78	89	88
Коммерческая композиция пимобендана	0	63	--	75	--	83	--	87	--	87	--
Коммерческая композиция беназеприла	0	--	56	--	71	--	76	--	80	--	84

Пимо=пимобендан; Бена=беназеприл.

Уровень растворения (%) – pH 4,5											
Время (мин.)	0	10		15		20		30		45	
		Пимо	Бена								
Композиция в соответствии с Примером 5	0	38	24	55	37	67	48	82	63	82	69
Коммерческая композиция пимобендана	0	58	--	68	--	72	--	74	--	73	--
Коммерческая композиция беназеприла	0	--	34	--	45	--	53	--	58	--	63

Пимо=пимобендан; Бена=беназеприл.

Уровень растворения (%) – pH 7,5											
Время (мин.)	0	10		15		20		30		45	
		Пимо	Бена								
Композиция в соответствии с Примером 5	0	43	33	59	48	70	60	80	73	81	78
Коммерческая композиция пимобендана	0	51	--	60	--	64	--	67	-	67	--
Коммерческая композиция беназеприла	0	--	54	--	61	--	63	--	62	--	60

Пимо=пимобендан; Бена=беназеприл.

Пример 8. Тест на вкусовую привлекательность (степень приемлемости) 30 самцов и самок собак разных пород и возрастов были протестированы в закрытом помещении. Исследователь предлагал каждой собаке единичную дневную дозу композиции таблеток, полученных в соответствии с примером 3 данного изобретения, которая была адаптирована к весу животного, в течение трех дней. В случае композиции таблетки в соответствии с данным изобретением таблетка, в первую очередь, была предложена с помощью руки в течение 30 с. Если собака не принимала композицию, она была предложена собаке в ее пустой миске. Собака вновь имела 30 с, чтобы принять композицию. Если одно из вышеупомянутых предложений приводило к тому, что собака добровольно съедала таблетку, это было рассмотрено как приемлемость или добровольный прием таблетки. Если собака выплевывала таблетку, это было сообщено как неприятие. Добровольный прием наблюдался в 82 из 90 возможных случаев (т.е. когда таблетка предлагалась 30 животным в течение 3 дней). Это соответствует уровню приемлемости 91,1%.

#### Список литературы

1. EP 0008391.
2. EP 0439030.
3. EP 2338493.
4. WO 2005/084647.
5. WO 2010/010257.
6. WO 2010/055119.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, которая включает пимобендан в форме частиц, помещенных в липиды матрицы носителя, где матрица носителя включает полиэтиленгликоли (ПЭГи), которые выбраны из группы, состоящей из полиэтиленгликолей, имеющих средний молекулярный вес от 4000 до 6000 г/моль.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где включение в липиды матрицы носителя служит для обеспечения быстрого и существенного растворения пимобендана вне зависимости от условий pH.

3. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1, 2, где матрица носителя включает полиэтиленгликоль 6000.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, где полиэтиленгликоль 6000 присутствует в количестве, составляющем от 10 до 100% по весу компонента матрицы носителя композиции, предпочтительно от 20 до 75% по весу компонента матрицы носителя композиции, более предпочтительно от 20 до 50% по весу компонента матрицы носителя композиции.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, где композиция состоит из:

	<i>Количество (об./об.%)</i>
Пимобендан помещенный в липиды матрицы носителя	6,3
Лактоза	20,5
Порошок печени свиньи	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза	19,0
Предварительно желатинизированный крахмал	11,2
Карбоксиметилкрахмал натрия	10,0
Сухие дрожжи	10,0
Тальк	2,0
Стеарат магния	1,0

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, где распределение значения среднего размера (значение D50) покрытых частиц, т.е. пимобендана в форме частиц, помещенных в липиды матрицы носителя, является меньшим чем 500 мкм, предпочтительно меньшим чем 300 мкм, более предпочтительно меньшим чем 250 мкм, и даже более предпочтительно меньшим чем 200 мкм; и где предпочтительно покрытые частицы имеют сферическую форму.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где содержание пимобендана в частицах с покрытием колеблется от 1 до 80% по весу, предпочтительно от 5 до 30% по весу, более предпочтительно от 10 до 20% по весу.

8. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп.1-7, который включает:

(а) диспергирование частиц пимобендана в расплавленной матрице носителя, где матрица носителя включает полиэтиленгликоли (ПЭГи), которые выбраны из группы, состоящей из полиэтиленгликолей, имеющих средний молекулярный вес от 4000 до 6000 г/моль,

(б) распыление дисперсии, полученной на стадии (а), и

(в) охлаждение и сбор покрытых частиц.

9. Способ получения по п.8, который включает:

(а) диспергирование пимобендана в форме частиц, предпочтительно со средним значением размера частиц, меньшим чем 20 мкм, в расплавленной матрице носителя, включающей полиэтиленгликоли со средним молекулярным весом от 4000 до 6000 г/моль, наиболее предпочтительно ПЭГ 6000, где матрица носителя предпочтительно имеет точку плавления от 40 до 80°C, более предпочтительно от 50 до 70°C, путем использования традиционных методик диспергирования, таких как использование мешалки с большими сдвиговыми усилиями, для получения дисперсии, предпочтительно гомогенной дисперсии;

(б) распыление дисперсии, полученной на стадии (а), путем применения традиционных распылителей, таких как центробежные распылители, форсунки высокого давления или пневматические форсунки и/или звуковые сопла, предпочтительно установленные в стандартное оборудование для распылительно-отверждения/охлаждения, более предпочтительно при использовании системы распыления на основе сопла давления двух жидкостей или пневматического сопла, установленного на стандартное оборудование для распылительно-отверждения/охлаждения, при давлении газа-вытеснителя от 1 до 10 бар, предпочтительно от 2 до 8 бар и более предпочтительно от 3 до 6 бар; и

(с) охлаждение и сбор покрытых частиц путем использования традиционных методик охлаждения и сбора, таких как применение потока холодного воздуха или инертного газа, такого как сухой азот, предпочтительно при температуре от 0 до 30°C, более предпочтительно при температуре от 3 до 15°C, еще более предпочтительно при температуре от 5 до 15°C, наиболее предпочтительно при температуре от 4 до 8°C, к оборудованию для распыления и сбора частиц, предпочтительно в циклонном сепараторе или рукавном фильтре.

10. Фармацевтическая композиция, которая включает пимобендан в форме частиц, помещенных в липиды матрицы носителя, которые получают с помощью способа по любому из пп.8, 9, где матрица носителя включает полиэтиленгликоли (ПЭГи), которые выбраны из группы, состоящей из полиэтиленг-

ликолей, имеющих средний молекулярный вес от 4000 до 6000 г/моль.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, где композиция состоит из:

	Количество (об.об.%)
Пимобendan помещенный в липиды матрицы носителя	6,3
Лактоза	20,5
Порошок печени свиньи	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза	19,0
Предварительно желатинизированный крахмал	11,2
Карбоксиметилкрахмал натрия	10,0
Сухие дрожжи	10,0
Тальк	2,0
Стеарат магния	1,0

12. Фармацевтическая композиция для перорального введения теплокровным животным, содержащая ветеринарно эффективное количество композиции по любому из пп.1-7 и 10, 11, и один или более физиологически приемлемых наполнителя.

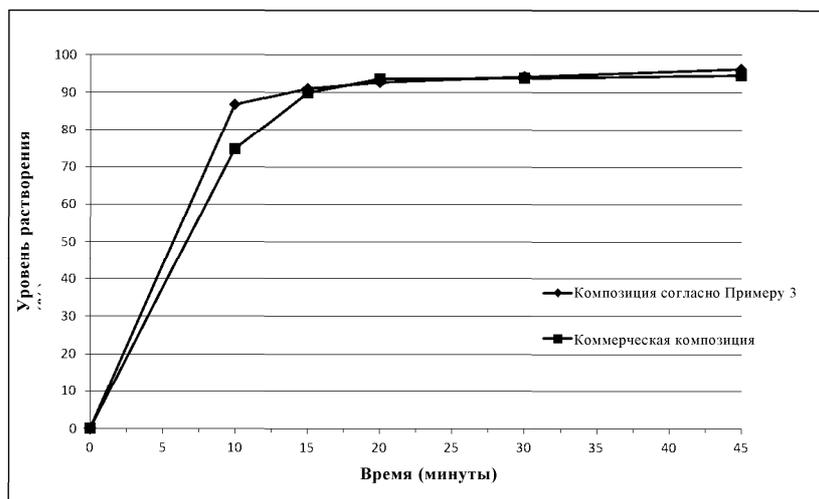
13. Фармацевтическая композиция по п.12, дополнительно содержащая ветеринарно эффективное количество одного или более дополнительных активных ингредиентов, выбранных из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов альдостерона и/или петлевых диуретиков.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, в которой необязательные один или более дополнительных активных ингредиентов, выбранных из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов альдостерона и/или петлевых диуретиков, независимо друг от друга представляют собой беназеприл, спиронолактон и/или фуросемид, в свободной форме или в форме физиологически приемлемой соли, которые предпочтительно размещаются в матрице носителя; где предпочтительно один или более дополнительных активных ингредиентов представляет собой беназеприл в свободной форме или в форме физиологически приемлемой соли, который предпочтительно размещается в матрице носителя.

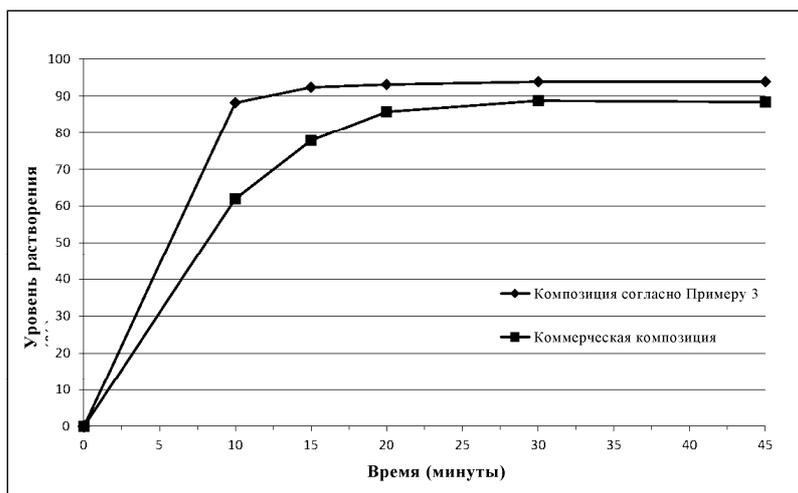
15. Фармацевтическая композиция по любому из пп.12-14 в форме таблеток.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп.12-15, которая включает пимобendan в диапазоне от 0,01 до 10% по весу из расчета на вес полной фармацевтической композиции, предпочтительно от 0,5 до 1,0% по весу из расчета на вес полной фармацевтической композиции.

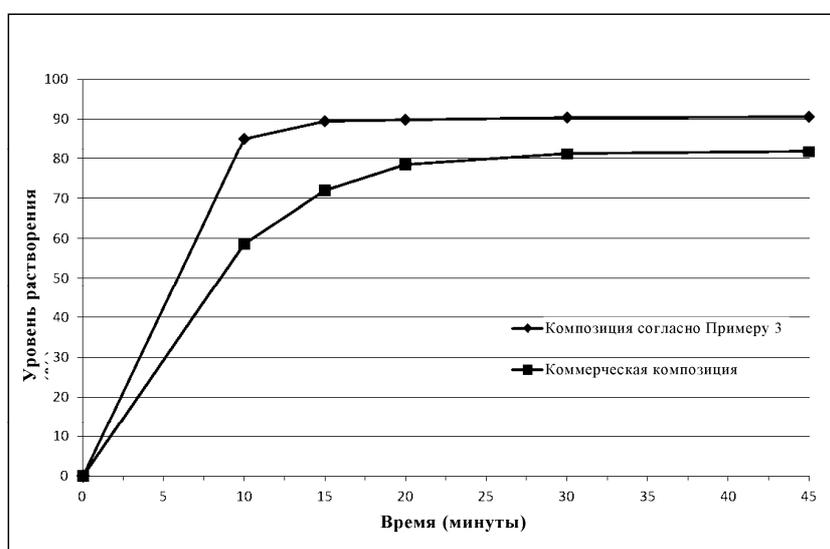
17. Фармацевтическая композиция по любому из пп.12-16, в которой необязательные один или более дополнительных активных ингредиентов независимо друг от друга присутствуют в композиции в диапазоне от 0,01 до 50% по весу из расчета на вес полной фармацевтической композиции, предпочтительно от 0,1 до 20% по весу из расчета на вес полной фармацевтической композиции.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

