

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045346**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.11.16**

(21) Номер заявки  
**202092186**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.03.21**

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 33/36* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ МЕТААРСЕНИТ, И СПОСОБ ЕЕ ИЗГОТОВЛЕНИЯ**

---

(31) **2018900954**

(32) **2018.03.22**

(33) **AU**

(43) **2020.12.16**

(86) **PCT/AU2019/050249**

(87) **WO 2019/178643 2019.09.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**КОМИФАРМ ИНТЕРНЭШНЛ  
АВСТРАЛИЯ ПТИ ЛТД (AU);  
ПАНАФИКС ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Ян Ён-чин (KR)**

(74) Представитель:  
**Суюндуков М.Ж. (KZ)**

(56) WO-A1-2009072779  
KR-A-20020083458  
US-A1-20090061022  
US-A1-20120045520  
US-A1-20160199411  
US-A1-20130309319  
US-A1-20110070314  
WO-A1-2006104292

---

(57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соль мышьяковистой кислоты, такую как метаарсенит натрия или метаарсенит калия, и способам изготовления фармацевтических композиций.

**045346**

**B1**

**045346**

**B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим натриевую или калиевую соль метаарсенита, и способам изготовления фармацевтических композиций. Настоящее изобретение также относится к способу лечения с применением фармацевтических композиций.

### Уровень техники

Рак является важной проблемой для здоровья в мире. Несмотря на достигнутые успехи в отношении выявления и лечения рака, в настоящее время отсутствует вакцина или другое универсальное успешное профилактическое или терапевтическое средство. В настоящее время лечение заболевания основывается на комбинации ранней диагностики и агрессивной терапии, которая может включать один или несколько разнообразных видов терапий, таких как хирургия, лучевая терапия, химиотерапия и гормональная терапия. Хотя такие методы терапии приносят пользу многим пациентам, по-прежнему наблюдается высокая летальность для многих видов рака. Разработка усовершенствованных противоопухолевых средств будет способствовать предупреждению и лечению рака.

К сожалению, рак является ведущей причиной смерти, второй по отношению к сердечно-сосудистым заболеваниям, как у мужчин, так и у женщин. Для борьбы против рака разработаны многочисленные методы, которые являются предметом текущего исследования, направленного на понимание природы и причины заболевания, и на обеспечение способов его контроля или излечения.

Несмотря на то, что были оценены тысячи потенциальных противораковых средств, лечение рака у человека по-прежнему сопряжено с трудностями, которые часто представляют ряд неоптимальных вариантов лечения. В частности, желательным дополнением к способам терапевтического воздействия, доступным онкологу в настоящее время, могли бы стать химиотерапевтические средства, которые проявляют незначительную токсичность или не имеют ее, являются недорогостоящими с точки зрения получения или изготовления, хорошо переносятся пациентом и которые легко вводить. Также желательными являются средства, которые будут селективно повышать чувствительность злокачественной ткани, что позволит применять более низкие дозы облучения или терапии для достижения такого же терапевтического эффекта с меньшим ущербом для здоровых тканей. Аналогичным образом, также желательными являются средства, которые предупреждают возникновение или повторное возникновение рака.

В настоящее время разработано много химиотерапевтических лекарственных средств для внутривенного введения. Пероральное лечение противораковыми средствами, однако, представляет интерес благодаря преимуществам легкого введения, лучшего соблюдения пациентом режима лечения, а также снижения затрат и повышения качества жизни пациентов. Например, пациенты смогут проходить пероральное лечение амбулаторно. Таким образом, у пероральных препаратов для лечения рака есть будущее, и они будут играть более важную роль, чем в прошлом.

Соединения мышьяка применяли в качестве фармацевтических средств для лечения огромного количества заболеваний, включая рак. Неорганические соединения мышьяка высокотоксичны. С быстрым развитием медицины в 20-м веке применение лекарственного мышьяка быстро сокращалось. Интерес к соединениям мышьяка возродился, когда было продемонстрировано, что ежедневное внутривенное введение взятого в отдельности триоксида мышьяка ( $As_2O_3$ ) вызывает полные ответы у подавляющего большинства пациентов с впервые диагностированным и рецидивирующим острым промиелоцитарным лейкозом. Недостатком триоксида мышьяка является то, что его вводят внутривенно ежедневно путем 1-4 ч инфузии на протяжении 6 недель.

При пероральном приеме триоксида мышьяка он связывается с хлорид-ионами в желудке и продуцирует хлорид мышьяка ( $AsCl_3$ ). Хлорид мышьяка является токсичным и имеет серьезные побочные эффекты. Вследствие присущей соединениям мышьяка токсичности при пероральном приеме интерес к соединениям мышьяка для терапии остается низким. Однако отмечается, что пероральные составы легко вводить пациентам и они способствуют лучшему соблюдению пациентом режима лечения.

Таким образом, существует потребность в улучшенных фармацевтических композициях, содержащих соединения мышьяка, подходящие для перорального введения, для применения для лечения заболеваний и состояний, таких как рак и онкологическая боль.

### Сущность изобретения

Автор настоящего изобретения разработал твердую фармацевтическую композицию с энтеросолюбильным покрытием, содержащую метаарсенит натрия ( $O=As-O^-Na^+$ ) или метаарсенит калия ( $O=As-O^-K^+$ ), которая является подходящей для перорального введения и которая проходит через желудок и начинает растворяться в тонком кишечнике (где кислотность находится в диапазоне pH 6,5-7,5).

В первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, подходящую для перорального введения, содержащую:

(а) твердую сердцевину, содержащую метаарсенит натрия или метаарсенит калия, и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ выбирают таким образом, чтобы свести к минимуму окисление метаарсенита до метаарсената; и

(b) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер; при этом массовое процентное содержание энтеросолюбильного покрытия составляет от около 6% мас./мас. до около 20%

мас./мас. по отношению к общей массе фармацевтической композиции, и толщина покрытия составляет от около 6,5 до около 15% от толщины фармацевтической композиции.

Например, в вышеупомянутом аспекте одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ могут быть выбраны из наполнителя или разбавителя, разрыхлителя, скользящего вещества (глиданта), смазывающего вещества и связывающего вещества. В некоторых вариантах осуществления твердая сердцевина может содержать два или более из этих вспомогательных веществ, три или более из этих вспомогательных веществ, четыре или более из этих вспомогательных веществ или все эти вспомогательные вещества. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления твердая сердцевина содержит наполнитель или разбавитель, разрыхлитель, скользящее вещество, смазывающее вещество и связывающее вещество.

Во втором аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, подходящую для перорального введения, содержащую:

(a) твердую сердцевину, содержащую метаарсенит натрия или метаарсенит калия и следующие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества:

- (i) наполнитель или разбавитель в диапазоне от около 5 до 95% мас./мас.,
  - (ii) разрыхлитель в диапазоне от около 10 до 90% мас./мас.,
  - (iii) скользящее вещество в диапазоне от около 0,1 до 5% мас./мас.,
  - (iv) смазывающее вещество в диапазоне от около 0,1 до 5% мас./мас. и
  - (v) необязательно связывающее вещество в диапазоне от 0 до около 30% мас./мас.; и
- (b) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер;

при этом фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества выбирают таким образом, чтобы свести к минимуму окисление метаарсенита до метаарсената,

при этом массовое процентное содержание энтеросолюбильного покрытия составляет от около 6% мас./мас. до около 20% мас./мас. по отношению к общей массе фармацевтической композиции, и

при этом толщина покрытия составляет от около 6,5 до около 15% от толщины фармацевтической композиции.

Специалистам в данной области будет понятно, что некоторые вспомогательные вещества имеют множество функций. Если вспомогательное вещество, включенное в фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, имеет множество функций, считается, что фармацевтическая композиция включает вспомогательные вещества с этими функциями, например, если вспомогательное вещество действует в качестве связывающего вещества и разрыхлителя, следует понимать, что фармацевтическая композиция содержит связывающее вещество и разрыхлитель.

Предпочтительно фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества в твердой сердцевине имеют низкий уровень влажности или низкую активность воды, чтобы свести к минимуму возможность окисления метаарсенита до метаарсената. Таким образом, предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция по настоящему изобретению не содержала вспомогательных веществ с высоким уровнем влажности или высокой активностью к воде.

Фармацевтическая композиция может быть представлена в форме таблетки с энтеросолюбильным покрытием или капсулы с энтеросолюбильным покрытием. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетку с энтеросолюбильным покрытием. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой капсулу с энтеросолюбильным покрытием.

В третьем аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ изготовления фармацевтической композиции по первому аспекту, при этом способ включает следующие стадии:

(a) смешивание активного фармацевтического ингредиента (API), выбранного из метаарсенита натрия и метаарсенита калия, с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами с образованием порошковой смеси, при этом одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ выбирают таким образом, чтобы свести к минимуму окисление метаарсенита до метаарсената;

(b) прессование порошковой смеси, полученной на стадии (a), с образованием твердой сердцевины;

и

(c) нанесение на твердую сердцевину энтеросолюбильного покрытия, содержащего энтеросолюбильный полимер;

при этом массовое процентное содержание энтеросолюбильного покрытия составляет от около 6% мас./мас. до около 20% мас./мас. по отношению к общей массе фармацевтической композиции, и толщина покрытия составляет от около 6,5 до около 15% от толщины фармацевтической композиции.

В четвертом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ изготовления фармацевтической композиции по второму аспекту, включающий следующие стадии:

(a) смешивание активного фармацевтического ингредиента (API), выбранного из метаарсенита натрия и метаарсенита калия, со следующими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами с образованием порошковой смеси:

- (i) наполнитель или разбавитель в диапазоне от около 5 до 95% мас./мас.,

- (ii) разрыхлитель в диапазоне от около 10 до 90% мас./мас.,
- (iii) скользящее вещество в диапазоне от около 0,1 до 5% мас./мас.,
- (iv) смазывающее вещество в диапазоне от около 0,1 до 5% мас./мас. и
- (v) необязательно связывающее вещество в диапазоне от 0 до около 30% мас./мас.;
- (b) прессование порошковой смеси, полученной на стадии (a), с образованием твердой сердцевинки; и
- (c) нанесение на твердую сердцевинку энтеросолюбильного покрытия, содержащего энтеросолюбильный полимер;

при этом фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества выбирают таким образом, чтобы свести к минимуму окисление метаарсенита до метаарсената,

при этом массовое процентное содержание энтеросолюбильного покрытия составляет от около 6% мас./мас. до около 20% мас./мас. по отношению к общей массе фармацевтической композиции, и

при этом толщина покрытия составляет от около 6,5 до около 15% от толщины фармацевтической композиции.

В пятом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию по первому или второму аспекту для применения при лечении заболевания или состояния, где заболевание или состояние выбрано из солидного злокачественного новообразования, метастатического поражения костей, метастатического неопластического заболевания, первичной или метастатической опухоли легкого, урогенитального рака, лейкоза, боли, рака крови, метастатического рака, онкологической боли, хронической боли, воспаления, аутоиммунных нарушений, иммунологических нарушений, диабетической ретинопатии, диабетической васкулопатии, диабетической невралгии, симптомов, связанных с инсулитом, и язвенного колита.

В шестом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания и состояния у субъекта, включающий пероральное введение субъекту фармацевтической композиции по первому или второму аспекту, при этом заболевание или состояние выбрано из солидного злокачественного новообразования, метастатического поражения костей, метастатического неопластического заболевания, первичной или метастатической опухоли легкого, урогенитального рака, лейкоза, боли, рака крови, метастатического рака, онкологической боли, хронической боли, воспаления, аутоиммунных нарушений, иммунологических нарушений, диабетической ретинопатии, диабетической васкулопатии, диабетической невралгии, симптомов связанных с инсулитом, и язвенного колита.

В седьмом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение фармацевтической композиции по первому или второму аспекту для изготовления перорального лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, при этом заболевание или состояние выбрано из солидного злокачественного новообразования, метастатического поражения костей, метастатического неопластического заболевания, первичной или метастатической опухоли легкого, урогенитального рака, лейкоза, боли, рака крови, метастатического рака, онкологической боли, хронической боли, воспаления, аутоиммунных нарушений, иммунологических нарушений, диабетической ретинопатии, диабетической васкулопатии, диабетической невралгии, симптомов связанных с инсулитом, и язвенного колита.

#### **Подробное описание вариантов осуществления изобретения**

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения описаны ниже только в качестве примера.

##### **1. Определения**

Если в данном документе не указано иное, следует понимать, что следующие термины имеют следующие общие значения. Термины, упомянутые ниже, имеют общие значения, которые следуют ниже, когда термин используется отдельно и когда термин используется в сочетании с другими терминами, если не указано иное.

Термин "композиция" охватывает композиции и составы, содержащие активный фармацевтический ингредиент ("API") со вспомогательными веществами или носителями, а также композиции и составы с инкапсулирующими материалами в качестве носителя для создания капсулы, в которой активный фармацевтический ингредиент (с другими носителями или без других носителей) окружен носителем для инкапсулирования. В фармацевтических композициях вспомогательное вещество или носитель является "фармацевтически приемлемым", что означает, что он не является нежелательным с биологической или иной точки зрения, т.е. вещество может быть включено в фармацевтическую композицию, вводимую пациенту, не вызывая каких-либо нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из других компонентов композиции, в которой он содержится.

Под "фармацевтически приемлемым", например, таким как в описании "фармацевтически приемлемой соли" или "фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества или носителя" в настоящем документе подразумевается вещество, которое не является нежелательным с биологической или иной точки зрения, т.е. вещество может быть включено в фармацевтическую композицию, вводимую пациенту, не вызывая каких-либо нежелательных биологических эффектов или взаимодействия вредным образом с любым из других компонентов композиции, в которой он содержится.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного фармацевтического ингредиента, которое является достаточным для получения же-

лаемого терапевтического ответа без нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение или аллергический ответ), соизмеримым с приемлемым соотношением польза/риск при использовании в способе по настоящему изобретению. Данное количество, например, может быть эффективным для задержки роста, задержки метастазирования, ингибирования ангиогенеза и/или теломеры, и/или вызывания сокращения размера опухоли. Конкретное эффективное количество или терапевтически эффективное количество будет изменяться в зависимости от таких факторов, как конкретное состояние, подвергаемое лечению, возраст, масса тела, общее состояние здоровья, физическое состояние, пол и диета субъекта, продолжительность лечения, природа сопутствующей терапии (если таковая имеется) и тяжесть конкретного состояния.

Используемый в настоящем документе термин "около" означает небольшое отклонение от указанного значения, предпочтительно в диапазоне 10 процентов от данного значения. Тем не менее, термин "около" может означать более высокое допустимое отклонение в зависимости, например, от используемого экспериментального метода. Упомянутые отклонения (вариации) указанного значения понятны специалисту в данной области и находятся в контексте настоящего изобретения. Кроме того, чтобы дать более краткое описание, некоторые из приведенных в настоящем документе количественных выражений не определяются термином "около". Понятно, что независимо от того, используется ли термин "около" явно или нет, подразумевается, что каждое количество, указанное в настоящем документе, относится к фактически данной величине, а также подразумевается, что оно относится к приближенному значению такой данной величины, которое было бы обоснованно включено на основе стандартных знаний в данной области, включая эквиваленты и приближенные значения, обусловленные условиями экспериментов и/или измерений для такой данной величины.

Если не указано иное, все количества выражены в настоящем документе в массовых процентах (% мас./мас.).

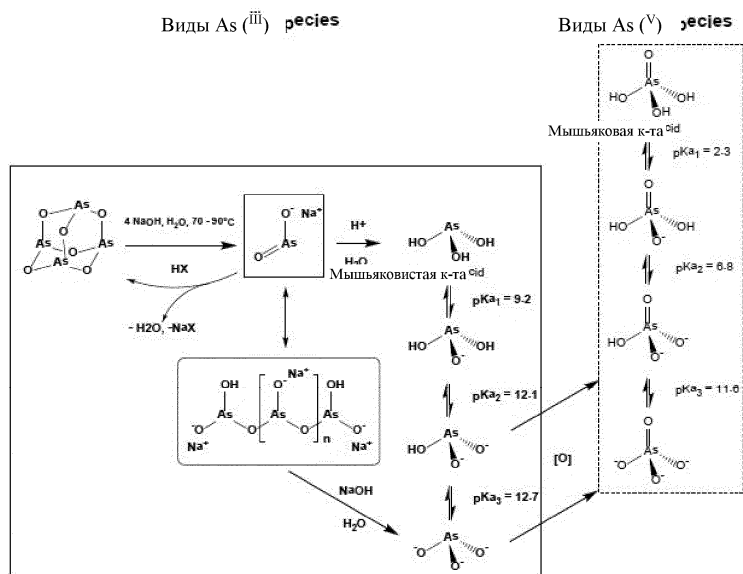
Разумеется, любое вещество, используемое для изготовления фармацевтической композиции по настоящему изобретению, должно быть фармацевтически чистым и практически нетоксичным в используемых количествах.

## 2. Химия солей метаарсенита

Метаарсенит натрия и метаарсенит калия могут быть синтезированы из триоксида мышьяка ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ). Например, метаарсенит натрия может быть синтезирован путем реакции триоксида мышьяка ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) с водным раствором гидроксида натрия с образованием трехвалентного метаарсенита натрия (вверху слева на схеме 1 ниже). Раствор охлаждают, метаарсенит натрия фильтруют и воду выпаривают. Образовавшийся метаарсенит натрия затем промывают метанолом для удаления воды, фильтруют под вакуумом и затем сушат. Метаарсенит калия может быть получен аналогично метаарсениту натрия с использованием водного раствора гидроксида калия вместо водного раствора гидроксида натрия.

Однако основной проблемой соли метаарсенита (соль  $\text{O}=\text{As}-\text{O}$ ) является ее химический состав и ее способность превращаться в ряд различных форм в растворе, например, когда пероральная лекарственная форма, содержащая метаарсенит натрия ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) или метаарсенит калия ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ), растворяется в желудке. Например, метаарсенит натрия ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) легко растворяется в сильной кислоте, в сильном основании и в нейтральных условиях. Присутствующие формы зависят от pH раствора и склонности метаарсенита натрия к окислению (схема 1 ниже). Метаарсенит калия ведет себя аналогично метаарсениту натрия. Как правило, условия от нейтральных до щелочных способствуют образованию (или удержанию) As(III) (арсенита), в то время как кислые условия (особенно в присутствии хлорид-ионов, например, в желудке) способствуют образованию As(V) (арсената).

Схема 1



Кроме того, метаарсенит ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-$ ) может окисляться до метаарсената во время хранения, когда присутствует хлорид-ионы, ионы металлов или влага (например, в среде для растворения или внутри вспомогательных веществ; вспомогательные вещества могут катализировать окисление, например, вспомогательные вещества с ионами металлов, в частности, железа), или атмосферный кислород. Окисление метаарсенита может происходить довольно быстро при низких значениях pH. Метаарсенит натрия ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) и метаарсенит калия ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) оба являются гигроскопичными.

В растворе основным веществом, разлагающим метаарсенит натрия, является пятивалентный метаарсенат натрия ( $\text{AsO}_4^{3-}$  или  $\text{As(V)}$ ), образующийся в результате реакции окисления. Предполагается, что это может происходить, как показано ниже в табл. 1, однако, теоретически, окисление (изменение валентности) может происходить без поглощения кислорода (например, при взаимодействии со вспомогательным веществом или в реакции с ионами металлов, присутствующими в метаарсените натрия или композициях).

Таблица 1

Восстановл. форма		Окисленная форма		
$\text{As}^{3+}$	$\text{As}^{5+} + 2e^-$	изменение валентности As		(Формула 1)
$\text{AsO}_2^- + \text{O}_2$	$\text{AsO}_4^{3-}$	поглощение кислорода		(Формула 2)

Еще одной трудностью, возникающей в результате растворения метаарсенита натрия ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) или метаарсенита калия ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) в желудке, является образование хлорида мышьяка(III) ( $\text{AsCl}_3$ ) из хлорид-ионов в желудке. Окисление метаарсенита может происходить быстрее, когда присутствует хлорид. Хлорид мышьяка(III) токсичен для человека и вызывает серьезные побочные эффекты.

Автор настоящего изобретения разработал твердую фармацевтическую композицию с энтеросолюбильным покрытием, содержащую метаарсенит натрия или метаарсенит калия, которая подходит для перорального введения, и которая проходит через желудок и начинает растворяться в тонком кишечнике (где кислотность находится в диапазоне pH 6,5-7,5). Риск окисления метаарсенитной формы до метаарсенатной формы (в желудке или во время хранения) и риск образования токсичного хлорида мышьяка(III) из хлорид-ионов в желудке сводятся к минимуму за счет использования подходящих вспомогательных веществ и носителей, и подходящего энтеросолюбильного покрытия подходящей толщины. Растворение твердой фармацевтической композиции с энтеросолюбильным покрытием в тонком кишечнике может происходить быстро или в течение более длительного периода времени (например, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 ч, предпочтительно в течение 2 ч).

Предпочтительные варианты осуществления фармацевтической композиции по настоящему изобретению описаны ниже. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть изготовлена с помощью эффективных способов, описанных ниже.

### 3. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению

В первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, подходящую для перорального введения, содержащую:

(а) твердую сердцевину, содержащую метаарсенит натрия или метаарсенит калия и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ выбирают таким образом, чтобы свести к минимуму окисление метаарсенита до метаарсената; и

(b) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер;

при этом массовое процентное содержание энтеросолюбильного покрытия составляет от около 6% мас./мас. до около 20% мас./мас. по отношению к общей массе фармацевтической композиции, и при этом толщина покрытия составляет от около 6,5 до около 15% от толщины фармацевтической композиции.

Например, в вышеупомянутом аспекте одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ могут быть выбраны из наполнителя или разбавителя, разрыхлителя, скользящего вещества, смазывающего вещества и связывающего вещества. В некоторых вариантах осуществления твердая сердцевина может содержать два или более из этих вспомогательных веществ, три или более из этих вспомогательных веществ, четыре или более из этих вспомогательных веществ или все эти вспомогательные вещества. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления твердая сердцевина содержит наполнитель или разбавитель, разрыхлитель, скользящее вещество, смазывающее вещество и связывающее вещество.

Во втором аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, подходящую для перорального введения, содержащую:

(а) твердую сердцевину, содержащую метаарсенит натрия или метаарсенит калия и следующие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества:

- (i) наполнитель или разбавитель в диапазоне от около 5 до 95% мас./мас.,
- (ii) разрыхлитель в диапазоне от около 10 до 90% мас./мас.,
- (iii) скользящее вещество в диапазоне от около 0,1 до 5% мас./мас.,
- (iv) смазывающее вещество в диапазоне от около 0,1 до 5% мас./мас. и
- (v) необязательно связывающее вещество в диапазоне от 0 до около 30% мас./мас.; и

(б) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер; при этом фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества выбирают таким образом, чтобы свести к минимуму окисление метаарсенита до метаарсената,

при этом массовое процентное содержание энтеросолюбильного покрытия составляет от около 6% мас./мас. до около 20% мас./мас. по отношению к общей массе фармацевтической композиции, и

при этом толщина покрытия составляет от около 6,5 до около 15% от толщины фармацевтической композиции.

Фармацевтическая композиция может быть в форме таблетки с энтеросолюбильным покрытием или капсулы с энтеросолюбильным покрытием. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетку с энтеросолюбильным покрытием. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой капсулу с энтеросолюбильным покрытием.

### 3.1 Активный фармацевтический ингредиент (API) (метаарсенит натрия или калия)

В фармацевтической композиции по настоящему изобретению активный фармацевтический ингредиент (API) представляет собой метаарсенит натрия или метаарсенит калия.

Метаарсенит натрия и метаарсенит калия могут быть получены промышленным путем с высокой чистотой (>98% As(III) и минимальными уровнями As(V)). Метаарсенит натрия и метаарсенит калия являются гигроскопичными.

Будучи неорганическими соединениями, каждый из метаарсенита натрия и метаарсенита калия имеет более высокую (истинную) плотность частиц (например, приблизительно 2,1-2,3 г/см<sup>3</sup> для метаарсенита натрия и около 8,76 г/см<sup>3</sup> для метаарсенита калия) по сравнению со вспомогательными веществами типичной таблетки (вспомогательные вещества типичной таблетки обычно представляют собой органические вещества, плотность которых составляет приблизительно 1,2-1,6 г/см<sup>3</sup>).

Вероятность сегрегации API в композициях является высокой, когда имеются различия в размере частиц API и размере частиц вспомогательных веществ. Специалисту в данной области будет понятно, что использование предпочтительного размера частиц API выгодным образом приводит к улучшению смешивания порошков и однородности смеси, сводит к минимуму или устраняет сегрегацию в порошках при прессовании и обеспечивает удовлетворительную однородность состава в композициях.

В некоторых вариантах осуществления размер частиц API составляет около 50-150 мкм. В некоторых вариантах осуществления размер частиц API составляет около 70-120 мкм. В некоторых вариантах осуществления размер частиц API составляет около 90-100 мкм.

В некоторых вариантах осуществления API представляет собой метаарсенит натрия.

В некоторых вариантах осуществления API представляет собой метаарсенит калия.

В некоторых вариантах осуществления количество API в твердой сердцевине фармацевтической композиции по настоящему изобретению составляет около 0,1-5,0% мас./мас. твердой сердцевины, предпочтительно около 0,5-3,0% мас./мас. твердой сердцевины, более предпочтительно около 1,0-2,5% мас./мас. твердой сердцевины, даже более предпочтительно около 1,5-2,0% мас./мас. твердой сердцевины и наиболее предпочтительно около 1,6-1,8% мас./мас. твердой сердцевины, например, около 1,65% мас./мас., около 1,66% мас./мас., около 1,67% мас./мас., около 1,68% мас./мас., около 1,69% мас./мас., около 1,70% мас./мас., около 1,71% мас./мас., около 1,72% мас./мас., около 1,73% мас./мас., около 1,74% мас./мас. или около 1,75% мас./мас. твердой сердцевины.

В некоторых вариантах осуществления размер частиц АРІ и размеры частиц фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ являются сопоставимыми. Предпочтительно использование АРІ и вспомогательных веществ с сопоставимыми размерами частиц может привести к улучшенному смешиванию порошков и однородности смеси, может свести к минимуму или устранить сегрегацию в порошках при прессовании и может обеспечить удовлетворительную однородность состава в композициях.

В некоторых вариантах осуществления АРІ микронизирован. Специалисту в данной области будет понятно, что уменьшение размера частиц АРІ путем микронизации может улучшить однородность смеси и однородность состава в лекарственных формах (таких как таблетки), когда АРІ присутствует при низких концентрациях.

В некоторых вариантах осуществления АРІ не является микронизированным. Специалисту в данной области будет понятно, что микронизация гигроскопичного АРІ (такого как метаарсенит натрия и метаарсенит калия) может привести к повышенному риску разложения из-за большей площади поверхности и реакционной способности.

### 3.2 Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества

В одном аспекте, в дополнение к метаарсениту натрия или метаарсениту калия, твердая сердцевина фармацевтической композиции по настоящему изобретению содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, которые выбирают таким образом, чтобы свести к минимуму окисление метаарсенита до метаарсената.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества выбраны таким образом, что менее чем около 10% мас./мас., предпочтительно менее чем около 5% мас./мас., более предпочтительно менее чем около 2% мас./мас., даже более предпочтительно менее чем около 1% мас./мас. и наиболее предпочтительно менее чем около 0,5% мас./мас. метаарсенита натрия или метаарсенита калия окисляется до метаарсената натрия или метаарсената калия после хранения при комнатной температуре в течение по меньшей мере около 1 месяца, предпочтительно по меньшей мере около 2 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере около 3 месяцев, даже более предпочтительно по меньшей мере около 4 месяцев и наиболее предпочтительно по меньшей мере около 6 месяцев.

В другом аспекте дополнительно к метаарсениту натрия или метаарсениту калия твердая сердцевина фармацевтической композиции по настоящему изобретению содержит следующие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества:

- (i) наполнитель или разбавитель,
- (ii) разрыхлитель,
- (iii) скользящее вещество,
- (iv) смазывающее вещество и
- (v) необязательно связывающее вещество.

Специалистам в данной области будет понятно, что некоторые вспомогательные вещества выполняют несколько функций. Если вспомогательное вещество, включенное в фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, выполняет несколько функций, считается, что фармацевтическая композиция включает вспомогательные вещества с этими функциями, например, если вспомогательное вещество действует в качестве связывающего вещества и разрыхлителя, следует понимать, что фармацевтическая композиция содержит связывающее вещество и разрыхлитель.

Обычно одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ в твердой сердцевине являются совместимыми с метаарсенитом натрия или калия. Предпочтительно, чтобы фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества в твердой сердцевине имели низкие уровни влажности или низкую активность в воде, чтобы свести к минимуму возможность окисления метаарсенита до метаарсената. Таким образом, предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция по настоящему изобретению не содержала вспомогательных веществ с высоким уровнем влажности или высокой активностью к воде (такие вспомогательные вещества могут катализировать окисление, например, вспомогательное вещество с ионами металлов, в частности, железа). Однако специалистам в данной области техники будет понятно, что существует предел практической применимости этого требования для фармацевтической композиции по настоящему изобретению, поскольку для удовлетворительного прессования необходима некоторая доступная влажность.

В некоторых вариантах осуществления размер частиц АРІ и размеры частиц фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ являются сопоставимыми. Предпочтительно применение АРІ и вспомогательных веществ с частицами сопоставимого размера может привести к улучшению смешивания порошков и однородности смеси, может свести к минимуму или устранить сегрегацию в порошках при прессовании и может обеспечить удовлетворительную однородность состава твердой сердцевины.

В некоторых вариантах осуществления, где это возможно, выбирают варианты основных вспомогательных веществ с более высокой плотностью, чтобы соответствовать плотности метаарсенита натрия или калия (метаарсенит натрия имеет оценочную истинную плотность приблизительно 2,1-2,3 г/см<sup>3</sup>, и метаарсенит калия имеет оценочную истинную плотность приблизительно 8,76 г/см<sup>3</sup>); типичные вспомогательные вещества для таблеток, представляющие собой органические вещества, имеют плотность приблизительно 1,2-1,6 г/см<sup>3</sup>.



Наполнитель или разбавитель может быть, например, выбран из безводного двухосновного фосфата кальция, частично прежелатинизированного крахмала, силикатизированной микрокристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, дигидрата сульфата кальция, лактозы, гидрофосфата кальция, карбоната кальция, карбоната натрия, фосфата кальция, фосфата натрия или их смеси. В некоторых вариантах осуществления наполнитель или разбавитель представляет собой безводный двухосновный фосфат кальция, частично прежелатинизированный крахмал или их смесь. В некоторых вариантах осуществления наполнитель или разбавитель представляет собой безводный двухосновный фосфат кальция. В некоторых вариантах осуществления наполнитель или разбавитель представляет собой частично прежелатинизированный крахмал. В некоторых вариантах осуществления разбавитель может представлять собой прессуемый разбавитель, например силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу или частично прежелатинизированный крахмал.

Наполнитель или разбавитель может присутствовать в твердой сердцевине фармацевтической композиции в количестве от около 5 до 95% мас./мас. твердой сердцевины. В некоторых вариантах осуществления наполнитель или разбавитель присутствует в твердой сердцевине фармацевтической композиции в количестве от около 10 до 90% мас./мас. твердой сердцевины, например около 10% мас./мас. твердой сердцевины, около 15% мас./мас. твердой сердцевины, около 20% мас./мас. твердой сердцевины, около 25% мас./мас. твердой сердцевины, около 30% мас./мас. твердой сердцевины, около 35% мас./мас. твердой сердцевины, около 40% мас./мас. твердой сердцевины, около 45% мас./мас. твердой сердцевины, около 50% мас./мас. твердой сердцевины, около 55% мас./мас. твердой сердцевины, около 60% мас./мас. твердой сердцевины, около 65% мас./мас. твердой сердцевины, около 70% мас./мас. твердой сердцевины, около 75% мас./мас. твердой сердцевины, около 80% мас./мас. твердой сердцевины, около 85% мас./мас. твердой сердцевины или около 90% мас./мас. твердой сердцевины.

Разрыхлитель может быть, например, выбран из L-гидроксипропилцеллюлозы, частично прежелатинизированного крахмала, кросповидона, картофельного крахмала, кукурузного крахмала, натрия крахмала гликолята и альгиновой кислоты. Натрия крахмала гликолят и кросповидон являются суперразрыхлителями. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой L-гидроксипропилцеллюлозу, частично прежелатинизированный крахмал, натрия крахмала гликолят или смесь двух или более из них. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой L-гидроксипропилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой частично прежелатинизированный крахмал. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой натрия крахмала гликолят.

Разрыхлитель может присутствовать в твердой сердцевине фармацевтической композиции в количестве от около 10 до 90% мас./мас. твердой сердцевины, например от около 10 до 50% мас./мас. твердого ядра. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель присутствует в твердой сердцевине фармацевтической композиции в количестве от около 15 до 85% мас./мас. твердой сердцевины, например около 15% мас./мас. твердой сердцевины, около 20% мас./мас. твердой сердцевины, около 25% мас./мас. твердой сердцевины, около 30% мас./мас. твердой сердцевины, около 35% мас./мас. твердой сердцевины, около 40% мас./мас. твердой сердцевины, около 45% мас./мас. твердой сердцевины, около 50% мас./мас. твердой сердцевины, около 55% мас./мас. твердой сердцевины, около 60% мас./мас. твердой сердцевины, около 65% мас./мас. твердой сердцевины, около 70% мас./мас. твердой сердцевины, около 75% мас./мас. твердой сердцевины, около 80% мас./мас. твердой сердцевины или около 85% мас./мас. твердой сердцевины.

Скользящее вещество (глидант) может быть, например, выбрано из коллоидного диоксида кремния и талька. В некоторых вариантах осуществления скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления скользящее вещество представляет собой тальк.

Скользящее вещество может присутствовать в твердой сердцевине фармацевтической композиции в количестве от около 0,1 до 5% мас./мас. твердой сердцевины. В некоторых вариантах осуществления скользящее вещество присутствует в твердой сердцевине фармацевтической композиции в количестве от около 0,3 до 4% мас./мас. твердой сердцевины, например, около 0,3% мас./мас. твердой сердцевины, около 0,4% мас./мас. твердой сердцевины, около 0,5% мас./мас. твердой сердцевины, около 0,6% мас./мас. твердой сердцевины, около 0,7% мас./мас. твердой сердцевины, около 0,8% мас./мас. твердой сердцевины, около 0,9% мас./мас. твердой сердцевины, около 1,0% мас./мас. твердой сердцевины, около 1,1% мас./мас. твердой сердцевины, около 1,2% мас./мас. твердой сердцевины, около 1,3% мас./мас. твердой сердцевины, около 1,4% мас./мас. твердой сердцевины, около 1,5% мас./мас. твердой сердцевины, около 1,6% мас./мас. твердой сердцевины, около 1,7% мас./мас. твердой сердцевины, около 1,8% мас./мас. твердой сердцевины, около 1,9% мас./мас. твердой сердцевины, около 2,0% мас./мас. твердой сердцевины, около 2,1% мас./мас. твердой сердцевины, около 2,2% мас./мас. твердой сердцевины, около 2,3% мас./мас. твердой сердцевины, около 2,4% мас./мас. твердой сердцевины, около 2,5% мас./мас. твердой сердцевины, около 2,6% мас./мас. твердой сердцевины, около 2,7% мас./мас. твердой сердцевины, около 2,8% мас./мас. твердой сердцевины, около 2,9% мас./мас. твердой сердцевины, около 3,0% мас./мас. твердой сердцевины, около 3,1% мас./мас. твердой сердцевины, около 3,2% мас./мас. твердой

сердцевин, около 3,3% мас./мас. твердой сердцевин, около 3,4% мас./мас. твердой сердцевин, около 3,5% мас./мас. твердой сердцевин, около 3,6% мас./мас. твердой сердцевин, около 3,7% мас./мас. твердой сердцевин, около 3,8% мас./мас. твердой сердцевин, около 3,9% мас./мас. твердой сердцевин или около 4,0% мас./мас. твердой сердцевин.

Смазывающее вещество может быть, например, выбрано из стеарилфумарата натрия, стеарата магния, стеариновой кислоты, талька и диоксида кремния. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарилфумарат натрия. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеариновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой тальк. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой диоксид кремния.

Смазывающее вещество может присутствовать в твердой сердцевине фармацевтической композиции в количестве от около 0,1 до 5% мас./мас. твердой сердцевин. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество присутствует в твердой сердцевине фармацевтической композиции в количестве от около 0,3 до 4% мас./мас. твердой сердцевин, например около 0,3% мас./мас. твердой сердцевин, около 0,4% мас./мас. твердой сердцевин, около 0,5% мас./мас. твердой сердцевин, около 0,6% мас./мас. твердой сердцевин, около 0,7% мас./мас. твердой сердцевин, около 0,8% мас./мас. твердой сердцевин, около 0,9% мас./мас. твердой сердцевин, около 1,0% мас./мас. твердой сердцевин, около 1,1% мас./мас. твердой сердцевин, около 1,2% мас./мас. твердой сердцевин, около 1,3% мас./мас. твердой сердцевин, около 1,4% мас./мас. твердой сердцевин, около 1,5% мас./мас. твердой сердцевин, около 1,6% мас./мас. твердой сердцевин, около 1,7% мас./мас. твердой сердцевин, около 1,8% мас./мас. твердой сердцевин, около 1,9% мас./мас. твердой сердцевин, около 2,0% мас./мас. твердой сердцевин, около 2,1% мас./мас. твердой сердцевин, около 2,2% мас./мас. твердой сердцевин, около 2,3% мас./мас. твердой сердцевин, около 2,4% мас./мас. твердой сердцевин, около 2,5% мас./мас. твердой сердцевин, около 2,6% мас./мас. твердой сердцевин, около 2,7% мас./мас. твердой сердцевин, около 2,8% мас./мас. твердой сердцевин, около 2,9% мас./мас. твердой сердцевин, около 3,0% мас./мас. твердой сердцевин, около 3,1% мас./мас. твердой сердцевин, около 3,2% мас./мас. твердой сердцевин, около 3,3% мас./мас. твердой сердцевин, около 3,4% мас./мас. твердой сердцевин, около 3,5% мас./мас. твердой сердцевин, около 3,6% мас./мас. твердой сердцевин, около 3,7% мас./мас. твердой сердцевин, около 3,8% мас./мас. твердой сердцевин, около 3,9% мас./мас. твердой сердцевин или около 4,0% мас./мас. твердой сердцевин.

Связывающее вещество, если оно присутствует, может быть, например, выбрано из силикатизированной микрокристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, частично прежелатинизированного крахмала, L-гидроксипропилцеллюлозы (низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы), гидроксипропилцеллюлозы, коповидона (поливинилпирролидона), прежелатинизированного кукурузного крахмала, гидроксипропилметилцеллюлозы, крахмала, аравийской камеди, кукурузного крахмала и желатина. В некоторых вариантах осуществления связывающее вещество представляет собой L-гидроксипропилцеллюлозу (низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу). В некоторых вариантах осуществления связывающее вещество представляет собой смесь L-гидроксипропилцеллюлозы (низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы) и гидроксипропилцеллюлозы. В некоторых вариантах реализации связывающее вещество представляет собой частично прежелатинизированный крахмал.

Связывающее вещество может присутствовать в твердой сердцевине фармацевтической композиции в количестве от около 0 до 30% мас./мас. твердой сердцевин. В некоторых вариантах осуществления связывающее вещество присутствует в твердой сердцевине фармацевтической композиции в количестве от около 1 до 30% мас./мас. твердой сердцевин, например от около 5 до 25% мас./мас. твердой сердцевин. Например, связывающее вещество может присутствовать в твердой сердцевине фармацевтической композиции в количестве от около 5% мас./мас. твердой сердцевин, около 10% мас./мас. твердой сердцевин, около 15% мас./мас. твердой сердцевин, около 20% мас./мас. твердой сердцевин, около 25% мас./мас. твердой сердцевин, около 30% мас./мас. твердой сердцевин.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может необязательно содержать антиоксидант в твердой сердцевине. Антиоксиданты действуют в качестве восстанавливающих агентов путем: (а) снижения окислительно-восстановительного потенциала, (б) поглощения кислорода или (с) прекращения реакций свободных радикалов (действуя в качестве ингибиторов свободных радикалов). Механизмы (а) и (б) наиболее важны для разложения метаарсенита натрия или калия до метаарсената натрия или калия. Преимущественно действие антиоксиданта направлено на снижение или предотвращение окисления As(III) до As(V) в композиции.

Примеры антиоксидантов, которые можно использовать в твердой сердцевине, включают сульфит натрия, бисульфит натрия, метабисульфит натрия, сульфат натрия, тиосульфат натрия, гидрохлорид цистеина, аскорбиновую кислоту, пропилгаллат, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) и бутилированный гидроксанизол (ВНА).

Антиоксидант может присутствовать в твердой сердцевине в количестве от около 0,01 до 0,2% мас./мас., например 0,01% мас./мас., 0,02% мас./мас., 0,03% мас./мас., 0,04% мас./мас., 0,05% мас./мас.,

0,06% мас./мас., 0,07% мас./мас., 0,08% мас./мас., 0,09% мас./мас., 0,10% мас./мас., 0,11% мас./мас., 0,12% мас./мас., 0,13% мас./мас., 0,14% мас./мас., 0,15% мас./мас., 0,16% мас./мас., 0,17% мас./мас., 0,18% мас./мас., 0,19% мас./мас. или 0,20% мас./мас. твердой сердцевины.

Специалисту в данной области должны быть ясно, что количества API (метаарсенита натрия или метаарсенита калия), вспомогательных веществ и других ингредиентов в твердой сердцевине регулируются таким образом, чтобы они составляли 100% твердой сердцевины.

Преимущественно твердая сердцевина фармацевтической композиции по настоящему изобретению имеет хорошую однородность смеси и однородность состава, благодаря использованию подходящих вспомогательных веществ, как описано выше.

В некоторых вариантах осуществления твердая сердцевина фармацевтической композиции по настоящему изобретению не содержит любое одно или несколько из следующих веществ: силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, дигидрат сульфата кальция, коповидон (поливинилпирролидон), кросповидон, стеариновая кислота, тальк и метабисульфит натрия.

### 3.3 Энтеросолюбильное покрытие

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер. Энтеросолюбильное покрытие можно наносить с использованием подходящих методов нанесения покрытия, известных в данной области. Материал энтеросолюбильного покрытия может быть диспергирован или растворен либо в воде, либо в подходящих органических растворителях.

В качестве полимеров энтеросолюбильного покрытия может быть использован один или несколько из следующих, отдельно или в комбинации, например: растворы или дисперсии сополимеров акриловых кислот и их сложных эфиров или метакриловых кислот и их сложных эфиров, полисорбаты, полимеры ацетат-фталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат поливинилацетата, тримеллитат ацетата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлоза, шеллак или другой подходящий полимер(ы) энтеросолюбильного покрытия.

В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие представляет собой покрытие на основе метакрилата, например, содержащее сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата. Несколько полезных продуктов являются коммерчески доступными.

Полимерные продукты для энтеросолюбильного покрытия доступны от фирмы Rohm GmbH & Co., Darmstadt, Germany под торговой маркой EUDRAGIT®, включая L100, L100-55 и S100. Примеры полезных продуктов EUDRAGIT® включают Eudragit L100-55, Eudragit S100 и EUDRAGIT L30D-55. Eudragit L100-55 представляет собой поли(метакриловую кислоту-со-этилакрилат) (1:1). EUDRAGIT S100 представляет собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:2). EUDRAGIT L30D-55 представляет собой водную дисперсию pH-зависимого полимера, растворимого при pH 5,5 или выше, для направленной доставки в двенадцатиперстную кишку. Сополимер метакриловой кислоты EUDRAGIT L30D-55 представляет собой сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата в соотношении 1:1 и имеет формулу  $(C_5H_2O_2-C_4H_6O_2)_x$ .

Acryl-EZE® от Cologon представляет собой водную акриловую энтеросолюбильную систему, диспергируемую в воде, для нанесения энтеросолюбильного пленочного покрытия на твердые лекарственные формы, такие как таблетки, гранулы и шарики. Примеры полезных продуктов Acryl-EZE® включают Acryl-EZE II White (493Z180022) и Acryl-EZE Green (93011863).

Энтеросолюбильное покрытие может дополнительно содержать фармацевтически приемлемые пластификаторы для получения требуемых механических свойств, таких как гибкость и твердость энтеросолюбильного покрытия. К таким пластификаторам относятся, например, но без ограничения, триацетин, сложные эфиры лимонной кислоты, сложные эфиры фталевой кислоты, дибутилсебацат, цетиловый спирт, полиэтиленгликоли, полисорбаты или другие пластификаторы. Средства, препятствующие слипанию, такие как, например, стеарат магния, диоксид титана, тальк и другие добавки, также могут быть включены в энтеросолюбильное покрытие.

В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие обеспечивает прирост массы, составляющий от около 7% до 17% мас./мас. твердой сердцевины например, прирост массы, составляющий от около 8% до 14% мас./мас. твердой сердцевины. В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие обеспечивает прирост массы, составляющий около 8% мас./мас., прирост массы, составляющий около 8,5% мас./мас., прирост массы, составляющий около 9% мас./мас., прирост массы, составляющий около 9,5% мас./мас., прирост массы, составляющий около 10% мас./мас., прирост массы, составляющий около 10,5% мас./мас., прирост массы, составляющий около 11% мас./мас., прирост массы, составляющий около 11,5% мас./мас., прирост массы, составляющий около 12% мас./мас., прирост массы, составляющий около 12,5% мас./мас., прирост массы, составляющий около 13% мас./мас., прирост массы, составляющий около 13,5% мас./мас., или прирост массы, составляющий около 14% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие обеспечивает прирост массы, составляющий около 12% мас./мас. твердой сердцевины.

В некоторых вариантах осуществления твердая сердцевина может быть покрыта промежуточным

слоем перед нанесением энтеросолюбильного покрытия с использованием полимеров, известных в данной области как подходящих для промежуточного слоя.

#### 3.4 Формы фармацевтической композиции по настоящему изобретению

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению является твердой с энтеросолюбильным покрытием и подходит для перорального введения, например таблетки с энтеросолюбильным покрытием или капсулы с энтеросолюбильным покрытием.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой таблетку с энтеросолюбильным покрытием, которая имеет твердую сердцевину, имеющую диаметр от около 5 до 8 мм. Диаметр представляет собой диаметр самого широкого размера твердой сердцевины. В некоторых вариантах осуществления диаметр твердой сердцевины составляет от около 5,5 мм до 7,5 мм. В некоторых вариантах осуществления диаметр твердой сердцевины составляет от около 6,0 до 7 мм, например около 6 мм, около 6,5 мм или около 7 мм.

Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой таблетку с энтеросолюбильным покрытием, которая имеет твердую сердцевину с диаметром 6,5 мм. Более предпочтительно, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой таблетку с энтеросолюбильным покрытием, которая имеет твердую сердцевину с диаметром 6,5 мм, и которая содержит метаарсенит натрия.

В некоторых вариантах осуществления толщина твердого ядра таблетки с энтеросолюбильным покрытием может составлять от около 2 до 6 мм, например, от около 2 до 5 мм. Толщина твердой сердцевины таблетки с энтеросолюбильным покрытием представляет собой глубину твердой сердцевины, то есть высоту твердой сердцевины, измеренной, когда твердая сердцевина лежит на плоской поверхности. В некоторых вариантах осуществления толщина твердой сердцевины таблетки с энтеросолюбильным покрытием составляет примерно 3-4,5 мм. В некоторых вариантах осуществления толщина твердого ядра таблетки с энтеросолюбильным покрытием составляет примерно 3,1-4,2 мм, например примерно 3,1 мм, примерно 3,2 мм, примерно 3,3 мм, примерно 3,4 мм, примерно 3,5 мм, примерно 3,6 мм, примерно 3,7 мм, примерно 3,8 мм, примерно 3,9 мм, примерно 4,0 мм, примерно 4,1 мм или примерно 4,2 мм. Предпочтительно толщина твердой сердцевины таблетки с энтеросолюбильным покрытием составляет примерно 3,4 мм, примерно 3,5 мм, примерно 3,6 мм, примерно 3,7 мм, примерно 3,8 мм или примерно 3,9 мм.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой капсулу с энтеросолюбильным покрытием, которая имеет твердую сердцевину, имеющую длину от около 8,0 до 16 мм. В некоторых вариантах осуществления длина твердой сердцевины составляет примерно 8,5-15 мм. В некоторых вариантах осуществления длина твердой сердцевины составляет примерно 8,5-14,5 мм, например около 8,5 мм, около 9,0 мм, около 9,5 мм, около 10,0 мм, около 10,5 мм, около 11,0 мм, около 11,5 мм, около 12,0 мм, около 12,5 мм, около 13,0 мм, около 13,5 мм, около 14 или около 14,5 мм. Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой капсулу с энтеросолюбильным покрытием, которая имеет твердую сердцевину с длиной около 14,3 мм. Более предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой капсулу с энтеросолюбильным покрытием, которая имеет твердую сердцевину, имеющую длину около 14,3 мм, и которая содержит метаарсенит натрия.

В некоторых вариантах осуществления толщина твердой сердцевины капсулы с энтеросолюбильным покрытием может составлять от около 3 до 8 мм, например от около 4,0 до 7,0 мм. Толщина твердой сердцевины капсулы с энтеросолюбильным покрытием представляет собой глубину твердой сердцевины, то есть высоту твердой сердцевины, измеренную, когда твердая сердцевина находится на плоской поверхности. В некоторых вариантах осуществления толщина твердой сердцевины составляет примерно 4,5-6,5 мм, например около 4,5 мм, около 4,6 мм, около 4,7 мм, около 4,8 мм, около 4,9 мм, около 5,0 мм, около 5,1 мм, около 5,2 мм, около 5,3 мм, около 5,4 мм, около 5,5 мм, около 5,6 мм, около 5,7 мм, около 5,8 мм, около 5,9 мм, около 6,0 мм, около 6,1 мм, около 6,2 мм, около 6,3 мм, около 6,4 мм или около 6,5 мм. Предпочтительно толщина твердой сердцевины капсулы с энтеросолюбильным покрытием составляет около 5,31 мм.

В некоторых вариантах осуществления твердость твердой сердцевины составляет от около 50 до около 200 Н, например от около 50 до около 150 Н, или от около 70 до около 120 Н. В некоторых вариантах осуществления твердость твердого ядра составляет от около 80 до около 115 Н, например около 85 Н, около 90 Н, около 95 Н, около 100 Н, около 105 Н или около 110 Н. В некоторых вариантах осуществления твердость твердого ядра составляет по меньшей мере около 50 Н, по меньшей мере около 55 Н, по меньшей мере около 60 Н, по меньшей мере около 65 Н, по меньшей мере около 70 Н, по меньшей мере около 75 Н, по меньшей мере около 80 Н, по меньшей мере около 85 Н, по меньшей мере около 90 Н, по меньшей мере около 95 Н, по меньшей мере около 100 Н, по меньшей мере около 105 Н, по меньшей мере около 110 Н, по меньшей мере около 115 Н, по меньшей мере около 120 Н, по меньшей мере около 125 Н, по меньшей мере около 130 Н, по меньшей мере около 135 Н, по меньшей мере около 140 Н, по меньшей мере около 145 Н, по меньшей мере около 150 Н, по меньшей мере около 155 Н, по меньшей мере около 160 Н, по меньшей мере около 165 Н, по меньшей мере около 170 Н, по меньшей мере около

175 Н, по меньшей мере около 180 Н, по меньшей мере около 185 Н, по меньшей мере около 190 Н, по меньшей мере около 195 Н или около 200 Н. Предпочтительно твердость твердого ядра составляет по меньшей мере около 85 Н, более предпочтительно по меньшей мере около 90 Н, даже более предпочтительно по меньшей мере около 100 Н, а наиболее предпочтительно по меньшей мере около 110 Н. Обычно твердость твердой сердцевины не превышает около 210 Н.

В некоторых вариантах осуществления хрупкость твердой сердцевины составляет менее чем около 0,5%, предпочтительно менее чем около 0,45%, более предпочтительно менее чем около 0,4%, даже более предпочтительно менее чем около 0,35% и наиболее предпочтительно менее чем около 0,3%. В некоторых вариантах осуществления хрупкость твердой сердцевины составляет менее чем около 0,25%. В некоторых вариантах осуществления хрупкость твердой сердцевины составляет менее чем около 0,2%. В некоторых вариантах осуществления хрупкость твердой сердцевины составляет менее чем около 0,15%. В некоторых вариантах осуществления хрупкость твердой сердцевины составляет менее чем около 0,1%, например около 0,08%.

В некоторых вариантах осуществления масса твердой сердцевины составляет от около 50 до 250 мг. В некоторых вариантах осуществления масса твердой сердцевины составляет от около 80 до 220 мг. В некоторых вариантах осуществления масса твердой сердцевины составляет от около 100 до 200 мг. В некоторых вариантах реализации масса твердого ядра составляет примерно от 120 до 180 мг. В некоторых вариантах осуществления масса твердой сердцевины составляет от около 140 до 160 мг, например около 140 мг, около 145 мг, около 150 мг, около 155 мг или около 160 мг. Предпочтительно масса твердой сердцевины составляет 150 мг.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит твердую сердцевину, выбранную из

твердой сердцевины, содержащей метаарсенит натрия, безводный двухосновный фосфат кальция, L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и стеарилфумарат натрия;

твердой сердцевины, содержащей метаарсенит натрия, порошок безводного двухосновного фосфата кальция, частично прежелатинизированный крахмал, безводный двухосновный фосфат кальция, натрия крахмала гликолят, коллоидный диоксид кремния и стеарилфумарат натрия;

твердой сердцевины, содержащей метаарсенит натрия, порошок безводного двухосновного фосфата кальция, безводный двухосновный фосфат кальция, L-гидроксипропилцеллюлозу, натрия крахмала гликолят, коллоидный диоксид кремния и стеарилфумарат натрия;

твердой сердцевины, содержащей метаарсенит натрия, безводный двухосновный фосфат кальция, частично прежелатинизированный крахмал, натрия крахмала гликолят, коллоидный диоксид кремния и стеарилфумарат натрия; и

твердой сердцевины, содержащей метаарсенит натрия, безводный двухосновный фосфат кальция, силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу, натрия крахмала гликолят, коллоидный диоксид кремния и стеарилфумарат натрия.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой таблетку с энтеросолюбильным покрытием, содержащую 1,67% мас./мас. метаарсенита натрия твердой сердцевины, и имеющую диаметр твердой сердцевины около 6,5 мм, массу твердой сердцевины 150 мг и энтеросолюбильное покрытие, которое добавляет около 12% мас./мас. твердой сердцевины.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой таблетку с энтеросолюбильным покрытием, содержащую 1,67% мас./мас. метаарсенита натрия твердой сердцевины и имеющую диаметр твердой сердцевины около 6,5 мм, массу твердой сердцевины 150 мг, и энтеросолюбильное покрытие, имеющее толщину покрытия около 0,2 мм.

В некоторых вариантах осуществления после введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению фармацевтическая композиция имеет следующие свойства растворения: не менее чем 75% за 45 минут, предпочтительно не менее чем 75% за 30 мин.

В некоторых вариантах осуществления растворение фармацевтической композиции по настоящему изобретению и высвобождение АРІ в тонком кишечнике происходит быстро или происходит в течение длительного периода времени (например, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 ч, предпочтительно в течение 2 ч).

В некоторых вариантах осуществления при растворении энтеросолюбильного покрытия твердая сердцевина распадается за менее чем примерно 10 мин, предпочтительно за менее чем примерно 8 мин, более предпочтительно за менее чем примерно 6 мин, еще более предпочтительно за менее чем примерно 5 мин и наиболее предпочтительно за менее чем примерно 4 мин.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно представлена в единичной дозированной форме. Единичная дозированная форма может представлять собой упакованный препарат, при этом упаковка содержит отдельные количества фармацевтической композиции, например, упакованные таблетки или капсулы. Кроме того, единичная дозированная форма может представлять собой таблетку или капсулу само по себе, или она может представлять соответствующее число любых из них в упакованной форме. Упакованная форма может, например, содержать металлическую или пласти-

ковую фольгу, такая как блистерная упаковка, такая как блистеры Alu-Alu, которые непроницаемы или менее проницаемы для кислорода. К упакованной форме могут прилагаться инструкции по применению.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может храниться при температуре окружающей среды или при комнатной температуре в течение по меньшей мере трех месяцев, предпочтительно по меньшей мере шести месяцев, более предпочтительно по меньшей мере одного года и наиболее предпочтительно в течение 18-24 месяцев. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно хранить в холодильнике (например, при температуре около 2-8°C).

### 3.5 Дозировки

Подходящие дозировки мета-арсенита натрия или калия могут быть легко определены специалистом в данной области.

Подходящий уровень дозировки мета-арсенита натрия или калия, вводимого субъекту, обычно будет составлять около 0,01-0,8 мг/кг массы тела субъекта в сутки, например около 0,05-0,7 мг/кг массы тела субъекта в сутки, около 0,1-0,6 мг/кг массы тела субъекта в сутки или около 0,2-0,5 мг/кг массы тела субъекта в сутки, которые можно вводить однократно или многократно в сутки.

Например, подходящий уровень суточной дозировки мета-арсенита натрия или калия, вводимого пациенту (например, пациенту, имеющему рак), может составлять около 2,0-30 мг/сутки, например, около 2,5-20,0 мг/сутки или около 2,5-17,5 мг/сутки. Предпочтительно уровень дозировки вводимого мета-арсенита натрия или калия составляет около 5,0-12,5 мг/сутки, более предпочтительно около 10,0-12,5 мг/сутки, например, 5,0 мг/сутки, 5,5 мг/сутки, 6,0 мг/сутки, 6,5 мг/сутки, 7,0 мг/сутки, 7,5 мг/сутки, 8,0 мг/сутки, 8,5 мг/сутки, 9,0 мг/сутки, 9,5 мг/сутки, 10,0 мг/сутки, 10,5 мг/сутки, 11,0 мг/сутки, 11,5 мг/сутки, 12,0 мг/сутки или 12,5 мг/сутки.

Будет понятно, что конкретный уровень дозы и частота дозирования для любого конкретного субъекта могут варьироваться и будут зависеть от множества факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету субъекта, режим и время приема, скорость выведения, комбинации препаратов и тяжесть конкретного состояния.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно принимать до (например, за 30 мин до) приема пищи, во время приема пищи или после (например, через 30 мин после) приема пищи. Предпочтительно фармацевтическую композицию по настоящему изобретению принимать сразу после приема пищи.

Иллюстративный режим дозирования для таблетки по настоящему изобретению, содержащей 2,5 мг метаарсенита натрия (SMA), представлен ниже:

прием 5,0 мг SMA: 1x таблетка сразу после завтрака, 1x таблетка сразу после ужина;

прием 7,5 мг SMA: 2x таблетки сразу после завтрака, 1x таблетка сразу после ужина;

прием 10,0 мг SMA: 2x таблетки сразу после завтрака, 2 таблетки сразу после ужина.

### 3.6 Применение

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению является пригодна для клинического применения при лечении различных заболеваний и состояний.

Фармацевтическую композицию по изобретению можно, например, применять для лечения следующих заболеваний и состояний:

солидная злокачественная опухоль, такая как опухоль толстой кишки, опухоль желудка, опухоль молочной железы, опухоль яичника, опухоль предстательной железы и опухоль почки (солидные злокачественные опухоли, относящиеся к группе, состоящей из опухоли толстой кишки, опухоли молочной железы, опухоли предстательной железы и опухоли почки, особенно чувствительны к лечению метаарсенитом натрия); см. WO 2003/086424, который включен в настоящий документ в качестве ссылки;

солидная опухоль (например, солидная опухоль эпителиальной ткани; лимфоидной ткани; соединительной ткани; кости; или центральной нервной системы, такая как нейробластома, ретинобластома, глиобластома или олигодендроглиома); костные метастазы; метастатическое неопластическое заболевание (например, рак лимфоидной ткани, включая лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, фолликулярную лимфому, диффузную лимфому, лимфобластную лимфому, крупноклеточную лимфому или мелкоклеточную лимфому); первичная или метастатическая опухоль легкого; уrogenитальный рак, такой как рак предстательной железы, мочевого пузыря, почки и яичка; лейкоз (например, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз и острый лимфобластный лейкоз); см. WO 2006/121280, который включен в настоящий документ в качестве ссылки;

боль (включая боль, вызванную раком, и боль, не связанную с раком, например, висцеральную боль, послеоперационную или периоперационную боль, центральную боль, хроническую боль, невропатическую боль, боль в спине, боль, связанную с инфекционным заболеванием, боль, связанную с хирургической процедурой, головную боль, ожог, стенокардию, герпетическую невралгию, состояние зубов, диабетическую невропатию, фибромиалгию, НПВП-резистентное состояние, соматоформные расстройства, цистит, мышечное повреждение, дисменорею, остеоартрит и инсульт); воспаление (включая не связанное с раком воспаление, такое как воспаление, связанное с астмой, легочным заболеванием, аутоиммунным заболеванием, артритом, красной волчанкой, рассеянным склерозом, болезнью Крона, язвенным

колитом, хронической обструктивной болезнью легких и диабетом I типа), аутоиммунные нарушения и иммунологические нарушения (например, отторжение ткани или отторжение органа); диабетическую ретинопатию; диабетическую васкулопатию; диабетическую невралгию; симптомы, связанные с инсулином, язвенным колитом; см. WO 2008/097824, который включен в настоящий документ в качестве ссылки;

рак, включая рак, связанный с раковыми клетками, содержащими хромосомы, имеющие длинные теломеры (например, рак легкого, такой как немелкоклеточный рак легкого и рак предстательной железы); см. WO 2009/120697, который включен в настоящий документ в качестве ссылки;

рак крови, метастатический рак, боль при раке или хроническую боль.

### 3.7 Введение с другими средствами

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию по настоящему изобретению может применять в комбинации с одним или несколькими другими средствами.

Например, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить с другими терапевтическими средствами, такими как анальгетики, анестетики, антиангинальные средства, противогрибковые средства, антибиотики, противораковые лекарственные средства (например, не содержащие мышьяка противораковые средства, такие как митомицин С, цисплатин, паклитаксел и доцетаксел), противовоспалительные средства (например, ибупрофен и индометацин), глистогонные средства, антидепрессанты, antidоты, противорвотные средства, антигистаминные средства, гипотензивные средства, противомаларийные средства, антимикротрубочковые средства (например, колхицин или алкалоиды барвинка), противомигренозные средства, противомикробные средства, антипсихотические средства, жаропонижающие средства, антисептические средства, антисигнальные средства (например, ингибиторы протеинкиназы С или ингибиторы мобилизации внутриклеточного кальция), противоартритические средства, антитромбиновые средства, противотуберкулезные средства, противокашлевые средства, противовирусные средства, подавляющие аппетит средства, кардиоактивные лекарственные средства, лекарственные средства от химической зависимости, слабительные средства, химиотерапевтические средства, коронарные, церебральные или периферические вазодилататоры, противозачаточные средства, депрессанты, диуретики, отхаркивающие средства, факторы роста, гормональные средства, снотворные средства, иммуносупрессивные средства, наркотические антагонисты, парасимпатомиметики, седативные средства, стимуляторы, симпатомиметики, токсины (например, холерный токсин), транквилизаторы и лекарственные средства против инфекции мочевыводящих путей.

Следует понимать, что комбинированное введение фармацевтической композиции по настоящему изобретению с одним или несколькими другими средствами может представлять собой одновременное, последовательное или раздельное введение.

### 4. Способ изготовления фармацевтической композиции по настоящему изобретению

В третьем аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ изготовления фармацевтической композиции по первому аспекту, при этом способ включает следующие стадии:

(а) смешивание активного фармацевтического ингредиента (АПИ), выбранного из метаарсенита натрия и метаарсенита калия, с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами с образованием порошковой смеси, при этом один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ выбирают таким образом, чтобы свести к минимуму окисление метаарсенита до метаарсената;

(b) прессование порошковой смеси, полученной на стадии (а), с формированием твердой сердцевинки; и

(с) нанесение на твердую сердцевину энтеросолюбильного покрытия, содержащего энтеросолюбильный полимер;

при этом массовое процентное содержание энтеросолюбильного покрытия составляет от около 6% мас./мас. до около 20% мас./мас. по отношению к общей массе фармацевтической композиции, и при этом толщина покрытия составляет от около 6,5 до около 15% от толщины фармацевтической композиции.

В четвертом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ изготовления фармацевтической композиции по второму аспекту, включающий следующие стадии:

(а) смешивание активного фармацевтического ингредиента (АПИ), выбранного из метаарсенита натрия и метаарсенита калия, со следующими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами с образованием порошковой смеси:

(i) наполнитель или разбавитель в диапазоне от около 5 до 95% мас./мас.,

(ii) разрыхлитель в диапазоне от около 10 до 90% мас./мас.,

(iii) скользящее вещества в диапазоне от около 0,1 до 5% мас./мас.,

(iv) смазывающее вещество в диапазоне от около 0,1 до 5% мас./мас. и

(v) необязательно связывающее вещество в диапазоне от 0 до около 30% мас./мас.;

(b) прессование порошковой смеси, полученной на стадии (а), с формированием твердой сердцевинки;

(с) нанесение на твердую сердцевину энтеросолюбильного покрытия, содержащего энтеросолю-

бильный полимер;

при этом фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества выбирают таким образом, чтобы свести к минимуму окисление метаарсенита до метаарсената,

при этом массовое процентное содержание энтеросолюбильного покрытия составляет от около 6% мас./мас. до около 20% мас./мас. по отношению к общей массе фармацевтической композиции, и

при этом толщина покрытия составляет от около 6,5 до около 15% от толщины фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления способа по настоящему изобретению изготовление твердой сердцевины не включает добавление воды или растворителя, т.е. во время изготовления твердой сердцевины воду или растворитель не добавляют. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления стадию (а) смешивания по третьему и четвертому аспектам, описанным выше, выполняют без использования воды или растворителя, и стадию (b) прессования по третьему и четвертому аспектам, описанным выше, выполняют без использования воды или растворителя.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть изготовлена способами, известными в данной области, с использованием стандартного оборудования.

Как правило, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть изготовлена путем смешивания ингредиентов композиции (API и вспомогательных веществ) с образованием смешанного порошка. Поскольку концентрация API может быть очень низкой, для улучшения однородности смеси может быть использован двух- или трехступенчатый процесс смешивания (с использованием "премикса API" и "основного микса"). Продолжительность времени смешивания может варьироваться в зависимости от ингредиентов. Смазывающее вещество может быть добавлено одновременно с другими ингредиентами в основную смесь или может быть добавлено на более поздней отдельной стадии, чтобы избежать возможных осложнений из-за чрезмерного смазывания (например, снижение твердости таблетки или проблемы, связанные с растворением). Как правило, стадию смешивания проводят без использования воды или растворителя, т.е. на стадии смешивания не добавляют воду или растворитель. После смешивания смешанный порошок прессуют с формированием твердой сердцевины. Обычно стадию прессования проводят без использования воды или растворителя, т.е. на стадии прессования воду или растворитель не добавляют. Затем твердую сердцевину покрывают энтеросолюбильным полимером.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способа по настоящему изобретению стадия смешивания (стадия (а)) включает две стадии: первую стадию, включающую смешивание API (который предпочтительно пропущен через сетку/сито) с частью наполнителя (и необязательно антиоксиданта) с образованием премикса API; и вторую стадию, включающую смешивание скользящего вещества (которое предпочтительно пропущено через сетку/сито), разрыхлителя, смазывающего вещества и необязательно связывающего вещества с премиксом API. В некоторых вариантах осуществления на стадии смешивания не используют воду или растворитель, то есть воду или растворитель не добавляют на стадии смешивания.

В некоторых вариантах осуществления способа по настоящему изобретению стадия смешивания (стадия (а)) включает три стадии: первую стадию, включающую смешивание API (который предпочтительно пропущен через сетку/сито) с частью наполнителя (и необязательно антиоксиданта) с образованием премикса API; вторую стадию, включающую смешивание скользящего вещества (которое предпочтительно пропущено через сетку/сито), разрыхлителя и необязательно связывающего вещества с премиксом API с образованием основной смеси; и третью стадию, включающую добавление смазывающего вещества (которое предпочтительно пропущено через сетку совместно с частью основной смеси) к основной смеси и затем смешивание полученной смеси. В некоторых вариантах осуществления на стадии смешивания не используют воду или растворитель, то есть воду или растворитель не добавляют на стадии смешивания.

Типичный способ изготовления, в котором используют трехступенчатую стадию смешивания, более подробно описан ниже. Обычно на стадии трехступенчатого смешивания не используют воду или растворитель, т.е. воду или растворитель не добавляют на стадии трехступенчатого смешивания.

API сначала пропускают через сито (например, ручное сито). Премикс, содержащий API ("премикс API"), изготавливают путем смешивания просеянного API с частью наполнителя. Если одним из ингредиентов является антиоксидант, указанный антиоксидант может быть добавлен в премикс API для обеспечения тщательного смешивания антиоксиданта с API.

Скользящее вещество пропускают через сито для деагломерации. Затем добавляют все остальные ингредиенты, включая пропущенное через сито скользящее вещество, за исключением смазывающего вещества, при этом премикс API находится в середине порошковой массы. Полученную в результате смесь ("основной микс" ("main mix")) перемешивают с образованием смешанного порошка ("основной смеси" ("main blend")).

Смазывающее вещество просеивают совместно с небольшой частью основной смеси, и затем совместно просеиваемую смесь добавляют к основной смеси. Эта стадия смазывания может быть выполнена отдельно, чтобы избежать возможных осложнений из-за чрезмерного смазывания (например, проблем, связанных со снижением твердости таблетки или растворением).



Полученную смесь перемешивают с образованием таким образом порошковой смеси. После смешивания смешанный порошок прессуют с образованием твердой сердцевинки.

В некоторых вариантах осуществления твердость твердой сердцевинки составляет от около 50 Н до около 200 Н, например, от около 50 Н до около 150 Н или от около 70 Н до около 120 Н. Обычно целевой уровень твердости составляет по меньшей мере около 80 Н, предпочтительно по меньшей мере около 85 Н, более предпочтительно по меньшей мере около 90 Н и наиболее предпочтительно по меньшей мере около 100 Н. В некоторых вариантах осуществления твердость твердой сердцевинки составляет по меньшей мере около 110 Н.

В некоторых вариантах осуществления твердость твердой сердцевинки составляет от около 80 Н до около 115 Н, например, около 85 Н, около 90 Н, около 95 Н, около 100 Н, около 105 Н или около 110 Н. В некоторых вариантах осуществления твердость твердой сердцевинки составляет по меньшей мере около 50 Н, по меньшей мере около 55 Н, по меньшей мере около 60 Н, по меньшей мере около 65 Н, по меньшей мере около 70 Н, по меньшей мере около 75 Н, по меньшей мере около 80 Н, по меньшей мере около 85 Н, по меньшей мере около 90 Н, по меньшей мере около 95 Н, по меньшей мере около 100 Н, по меньшей мере около 105 Н, по меньшей мере около 110 Н, по меньшей мере около 115 Н, по меньшей мере около 120 Н, по меньшей мере около 125 Н, по меньшей мере около 130 Н, по меньшей мере около 135 Н, по меньшей мере около 140 Н, по меньшей мере около 145 Н, по меньшей мере около 150 Н, по меньшей мере около 155 Н, по меньшей мере около 160 Н, по меньшей мере около 165 Н, по меньшей мере около 170 Н, по меньшей мере около 175 Н, по меньшей мере около 180 Н, по меньшей мере около 185 Н, по меньшей мере около 190 Н, по меньшей мере около 195 Н или около 200 Н. Предпочтительно твердость твердой сердцевинки составляет по меньшей мере около 85 Н, более предпочтительно по меньшей мере около 90 Н, даже более предпочтительно по меньшей мере около 100 Н, и наиболее предпочтительно по меньшей мере около 110 Н. Обычно твердость твердой сердцевинки не превышает около 210 Н.

Перед нанесением энтеросолюбивого покрытия на твердую сердцевинку может быть нанесен промежуточный слой с использованием полимеров, которые известны в данной области как подходящие для нанесения промежуточного слоя.

Твердую сердцевинку покрывают энтеросолюбивым покрытием, например, путем распыления дисперсии энтеросолюбивого покрытия. Дисперсия энтеросолюбивого покрытия может быть изготовлена, например, путем диспергирования полимера энтеросолюбивого покрытия в деионизированной воде или органическом растворителе, перемешивания дисперсии и затем пропускания через сито. Требуемое количество или толщина энтеросолюбивого покрытия на твердой сердцевинке достигается с помощью стандартных способов, известных в данной области, например, путем регулирования скорости распыления дисперсии энтеросолюбивого покрытия, регулирования времени, в течение которого твердые сердцевинки остаются в поддоне для нанесения покрытия, регулирования температуры на входе, регулирования скорости вращения барабана или давления воздуха для распыления.

### Примеры

Настоящее изобретение дополнительно описано ниже со ссылкой на следующие неограничивающие примеры.

### Материалы и методы

Все материалы, используемые для изготовления фармацевтических композиций, приведенных в качестве примера ниже, получали от коммерческих источников.

Мета-арсенит натрия ("SMA") получали от фирмы Sigma Aldrich Fine Chemicals. Полученное действующее вещество SMA имело очень высокую чистоту (>98% As(III)) и минимальные уровни As(V). В табл. 1 ниже представлены свойства полученного действующего вещества SMA.

Таблица 1. Свойства полученного действующего вещества SMA

Свойство	Величина/Наблюдение
Внешний вид	Порошок от белого до грязно-белого цвета
Температура плавления	615 °C
Растворимость	Приблизительно 950 мг/мл
Типичный анализ (As(III))	98 – 99%
Типичный уровень чистоты (As(V))	≤ 0,2%
Типичное содержание воды	< 1,0%
Гигроскопичность (поглощение влаги)	~ 40% при 75% влажности воздуха (RH) > 80% при 80% RH > 130% при 90% RH
Плотность (истинная/частица)	2,1 – 2,3 г/см <sup>3</sup>

Материалы, перечисленные ниже в табл. 2, использовали для приготовления таблеток с энтеросолюбивым покрытием, содержащих 2,5 мг метаарсенита натрия ("SMA"). Там, где это возможно, выбрали варианты основных вспомогательных веществ с более высокой плотностью с тем, чтобы соответствовать плотности SMA (неорганический материал с расчетной истинной плотностью около 2,1-2,3 г/см<sup>3</sup>, который является очень плотным по сравнению с большинством вспомогательных веществ).

Таблица 2. Перечень материалов

Материалы	Функция	Торговое название/ Поставщик
Метаарсенит натрия («SMA») (чистота >98%)	активный фармацевтический ингредиент	Sigma Aldrich Fine Chemicals (Madison, Wisconsin, USA)
Дигидрат сульфат кальция	наполнитель	Compactrol/JRS pharma
Карбонат кальция	наполнитель	PressCAL MD 92.5/JRS
Карбонат кальция, высший сорт	наполнитель	Not applicable/JRS
Двухосновный фосфат кальция безводный	наполнитель	Fujicalin/Fuji chemicals
Двухосновный фосфат кальция безводный, порошок	наполнитель	A Comprez/JRS pharma
Двухосновный фосфат кальция безводный, высший сорт	наполнитель	A-Comprez/JRS pharma
Силикатизированная микрористаллическая целлюлоза (sMCC) высокой плотности	наполнитель, прессуемый разбавитель	Prosolv HD 90
Микрористаллическая целлюлоза (MCC) высокой плотности	связывающее вещество	Avicel PH302/FMC
Частично прежелатинизированный крахмал	связывающее вещество, разрыхлитель, наполнитель	Lycatab C-LM/Roquette
Частично прежелатинизированный крахмал	связывающее вещество, разрыхлитель, наполнитель	Starch 1500/Colorcon
Гидроксипропилцеллюлоза	связывающее вещество	Klucel EXF/Ashland
L-Гидроксипропилцеллюлоза	связывающее вещество, разрыхлитель	LH-B1/Shin-EtSu
Коллоидный диоксид кремния	скользящее вещество	Aerosil 200/Evonik
Натрия крахмала гликолят	суперразрыхлитель	Explotab/JRS Pharma
Кроскармеллоза натрия	суперразрыхлитель	Ac-di-Sol/FMC
Стеарилфумарат натрия	смазывающее вещество	PRUV/JRS pharma
Opadry II (20A280013)	подслой	Colorcon
Acryl-EZE II White (493Z180022)	полимер покрытия	Colorcon

Оборудование, указанное в табл. 3 ниже, использовали для изготовления и анализа композиций с энтросолюбильным покрытием, содержащих SMA.

Таблица 3. Перечень оборудования

Наименование оборудования	Изготовитель	Применение
Весы	Sartorius	взвешивание материалов и таблеток
Смеситель «Turbula»	Turbula	смешивание
2L Емкость смесителя «Turbula»	Turbula	смешивание
Измеритель плотности	Copley	измерение плотности
Однопуансонный таблеточный пресс Manesty F3	Manesty	изготовление таблеток
Роторный таблеточный пресс (7 станций)	SCI	изготовление таблеток
6,5 мм Round Normal Biconcave NCCP Tools (плосковогнутая оснастка)	Natoli	изготовление таблеток
0,25 дюйм машина для изготовления таблеток Tooling Key International	Key International	изготовление таблеток
Прибор для определения прочности таблеток	Copley	измерение прочности таблеток
Микрометр	Mitsuyi	измерение толщины таблеток
Прибор для определения истираемости таблеток	Copley	определение истираемости таблеток
Ванна для испытания на распадаемость	Copley	испытание на распадаемость
15" Установка для нанесения оболочки на таблетки	Thai Coater	нанесение оболочки

Пример изготовления 1.

Таблетки с энтеросолюбильным покрытием по примерам рецептов 1.1-1.4, содержащие метаарсенит натрия ("SMA") в качестве активного фармацевтического ингредиента (API), изготавливали в соответствии с процедурой, описанной ниже.

В целом, как подробно описано ниже, метаарсенит натрия ("SMA") и вспомогательные вещества смешивали вместе (в трехстадийном процессе смешивания без использования воды или растворителя) с образованием порошковой смеси. Затем порошковую смесь прессовали с формированием твердой сердцевинки таблетки. Затем на твердую сердцевину таблетки наносили энтеросолюбильное покрытие.

#### Смешивание

Для смешивания ингредиентов использовали описанный ниже процесс смешивания.

API и другие ингредиенты для композиции отмеряли и взвешивали. Поскольку концентрация API очень низкая, использовали трехступенчатый процесс смешивания (с использованием "премикса API" и "основного микса"), чтобы улучшить однородность смеси.

API пропускали через сито 200 мкм (ручное сито). Время просеивания составило 5-8 мин.

Премикс, содержащий API ("премикс API"), изготавливали путем смешивания пропущенного через сетку API с несколькими граммами (20 г для партии размером 500 и 30 г для партии размером 700 г) наполнителя в соответствующем контейнере (100 мл контейнер для партии размером 500 г и 150 мл для партии размером 700 г) в течение 10 мин при 49 об/мин с помощью смесителя "Turbula".

Скользящее вещество (коллоидный диоксид кремния) пропускали через сито 500 мкм для деагломерации. Затем все остальные отмеренные ингредиенты, включая просеянное скользящее вещество, за исключением смазывающего вещества (стеарилфумарат натрия), добавляли в 2 л стеклянную емкость "Turbula", при этом премикс API располагался в середине порошковой массы.

Полученную смесь ("основной микс") смешивали в течение от около 10 до около 20 мин при 49 об/мин с использованием смесителя "Turbula" с образованием смешанного порошка ("основной смеси").

Смазывающее вещество (стеарилфумарат натрия) просеивали совместно с небольшой порцией основной смеси, используя сито 500 мкм, и затем совместно просеянную смесь добавляли к основной смеси. Этот этап смазывания выполняли отдельно, чтобы избежать возможных осложнений из-за чрезмерного смазывания (например, проблем, связанных со снижением твердости таблетки или растворением).

Полученную смесь перемешивали в течение 2 мин при 49 об/мин в смесителе "Turbula" с образованием таким образом порошковой смеси. Оценивали свойства текучести порошковой смеси.

#### Прессование

Порошковую смесь прессовали на однопуансонном таблеточном прессе Manesty F3, используя обычную плосковогнутую оснастку 6,5 мм (NCCP), при целевой массе таблетки 150 мг. Manesty F3 имеет только условные единицы (AU) для силы сжатия, и невозможно напрямую измерить приложенную силу. Целевой уровень твердости составил выше 90 Н.

#### Энтеросолюбильное покрытие

Дисперсию энтеросолюбильного покрытия с содержанием твердого вещества 20% мас./мас. получали путем диспергирования Acryl-EZE II White (493Z180022) в деионизированной воде. Дисперсию перемешивали на лопастной мешалке в течение 45 минут перед использованием и на протяжении всего процесса нанесения покрытия. Перед применением дисперсию пропускали через сито 250 мкм.

Установку для нанесения оболочек 15" Coating Pan (Thai Coater) оставляли для уравнивания до заданной температуры перед загрузкой твердых сердцевин таблеток. Из-за небольшого размера партии к твердым сердцевинам API добавляли "наполнители", чтобы соответствовать требованиям загрузки установки для нанесения оболочек. Твердые сердцевинки таблеток оставляли для уравнивания в установке для сушки на 10 мин перед нанесением покрытия. Такую же температуру и воздушный поток использовали для стадий нагрева, нанесения покрытия и сушки. Покрытые таблетки сушили в течение 10 мин в установке после нанесения покрытия. Образцы собирали после прироста массы, составляющего 8, 10 и 12% мас./мас.

#### Исследования растворения

Исследования растворения проводили с использованием 500 мл среды и USP Метода 2 (лопасти) вначале со скоростью вращения лопастей 100 об/мин. Испытывали один набор, состоящий из шести таблеток с энтеросолюбильным покрытием (n = 6). Образцы среды для растворения отбирали через 2 ч в кислоту и определяли уровни метаарсенита натрия для оценки устойчивости к действию желудочного сока. Среду заменяли фосфатным буфером при pH 6,8 и образцы отбирали с интервалами 15 мин для получения профилей растворения.

Этот способ основан на фармакопейном методе для энтеросолюбильных дозированных форм (EP.2.9.3 и USP <711>), как показано ниже в табл. 4.

Таблица 4. Условия испытания на растворение

Стадия	Условия	Описание	Цель	Требование
1	0,01M HCl	Кислая фаза	Устойчивость к кислоте	Не более 10% высвобождается через 2 часа
2	pH 6,8	Буферная фаза	Профиль высвобождения	Обычно не менее 75% через 30 - 45 минут

Пример рецептуры 1.1.

Твердую фармацевтическую композицию (P63), содержащую метаарсенит натрия (SMA) в качестве активного фармацевтического ингредиента (API), изготавливали с использованием способа, описанного выше в примере изготовления 1.

Композицию изготавливали в количестве 700 г. Образцы, обладающие однородностью смеси и однородностью состава, отбирали для оценки гомогенности после основного времени смешивания, составляющего 20 мин.

В табл. 5 ниже представлена композиция твердой сердцевины таблетки, содержащей 2,53 мг метаарсенита натрия (до стадии нанесения покрытия). (В табл. 5.1 ниже представлена другая возможная композиция твердой сердцевины таблетки, содержащей 2,50 мг метаарсенита натрия (до стадии нанесения покрытия).

Таблица 5. Композиция твердой сердцевины таблетки P63

Материал	Функция	мг/таблетка	% мас./мас.
Метаарсенит натрия	API	2,53	1,69
Двухосновный безводный фосфат кальция (мелкие гранулы A-Comprez)	наполнитель	82,22	54,81
L-Гидроксипропилцеллюлоза (марка LH-B1)	связывающее вещество, разрыхлитель	60,00	40,00
Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel EXF)	связывающее вещество	3,00	2,00
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	скользящее вещество	0,75	0,50
Стеарилфумарат натрия (PRUV)	смазывающее вещество	1,50	1,00
Всего		150,00	100,00

После стадии смешивания порошковая смесь продемонстрировала хорошие свойства текучести, на что указывает индекс Карра (29,3%). Порошковая смесь перед прессованием имела следующие свойства: плотность в разрыхленном состоянии: 0,64 г/см<sup>3</sup>, насыпная плотность после уплотнения: 0,91 г/см<sup>3</sup>, индекс Карра: 29,3%, отношение Хауснера: 1,30.

Порошковую смесь очень хорошо прессовали, и во время эксперимента не наблюдалось отклонений массы и/или визуальной сегрегации. Была достигнута высокая твердость таблеток (104,8 Н) и низкая хрупкость (0,08%), и время распадаемости (34 секунды) было относительно быстрым. Средняя толщина твердой сердцевины таблетки составила 3,63 мм.

Образцы для испытания однородности смеси отбирали после смешивания, проводимого в течение 20 мин, и образцы для испытания однородности состава собирали в начале, середине и конце цикла прессования. Результаты по однородности смеси показали отличную гомогенность со значением % отно-

сительного стандартного отклонения (RSD) 1,3. Однородность состава твердых сердцевин таблеток на протяжении всего цикла прессования (начало, середина и конец) показала хорошую гомогенность, поскольку было достигнуто максимальное приемлемое значение (AV) < 7,4 (значение AV < 15 является приемлемым).

После стадии прессования на твердую сердцевину таблетки наносили покрытие из полимерной системы энтеросолюбильного покрытия Acryl-EZE II White (493Z180022), которую изготавливали, как описано в примере изготовления 1. Параметры нанесения покрытия показаны ниже в табл. 6.

Таблица 6. Параметры нанесения покрытия

Параметр	Результат
Установка для нанесения покрытия	15" Thai Coater
Температура на входе	90 - 110°C
Температура на выходе	~50°C
Скорость вращения барабана	16 об/мин
Скорость распыления	10-11 г/мин
Температура слоя	~35°C
Заслонки входного и выходного отверстия	Обе в середине
Расстояние между пистолетом-распылителем и слоем	5 см (Перегородки не видны)
Жидкостная форсунка (мм)	1,2 мм
Давление воздушного потока	20 фунт/дюйм <sup>2</sup>
Давление воздуха пистолета-распылителя	10 фунт/дюйм <sup>2</sup>
Масса наполнителя (г)	2500,0 г
Масса активных таблеток (г)	473,0 г
Масса слоя таблеток (г)	2973,0 г
Первоначальная масса 20 таблеток (г)	3,017 г
Целевой прирост массы для покрытия 12% (г)	3,379 г
Масса 20 таблеток после прироста массы 12% (г)	3,381 г (прирост массы 12,06%)

Таблетка с энтеросолюбильным покрытием показала приемлемый профиль растворения (среда 500 мл, скорость вращения лопастей 100 об/мин). Через 120 мин композиция оставалась без изменений в кислой среде (pH 1,0) с высвобождением 0% API. Через 135 минут при pH 6,8 произошло высвобождение 91% API. Через 150 мин при pH 6,8 произошло высвобождение 98% API. Через 165 мин при pH 6,8 произошло высвобождение 100% API.

Таблетка с энтеросолюбильным покрытием продемонстрировала удовлетворительную устойчивость к действию желудочного сока и отвечала предложенным предварительным требованиям не менее чем 75% высвобождения за 45 мин для дозированных форм с энтеросолюбильным покрытием.

В табл. 5.1 ниже представлена еще одна возможная композиция твердой сердцевины таблетки, содержащей 2,50 мг метаарсенита натрия (до стадии нанесения покрытия). Твердая сердцевина, содержащая компоненты, описанные в табл. 5.1, может быть изготовлена способом, аналогичным описанному выше для твердой сердцевины, имеющей компоненты, описанные в табл. 5.

Таблица 5.1, Альтернативная композиция твердой сердцевины таблетки P63

Материал	Функция	мг/таблетка	% мас./мас.
Метаарсенит натрия	API	2,50	1,67
Двухосновный фосфат кальция, безводный (мелкие гранулы A-Comprez)	наполнитель	82,25	54,83
L-Гидроксипропилцеллюлоза (марка LH-B1)	связывающее вещество, разрыхлитель	60,00	40,00
Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel EXF)	связывающее вещество	3,00	2,00
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	скользящее вещество	0,75	0,50
Стеарилфумарат натрия (PRUV)	смазывающее вещество	1,50	1,00
Всего		150,00	100,00

Пример рецептуры 1.2.

Твердую фармацевтическую композицию (P23), содержащую метаарсенит натрия (SMA) в качестве активного фармацевтического ингредиента (API), изготавливали с использованием способа, описанного выше в примере изготовления 1.

Композицию изготавливали в количестве 500 г. Образцы для испытания однородности смеси отбирали через 10, 15 и 20 мин основного времени смешивания. Смесь прессовали с образованием твердой сердцевины таблетки, а затем на твердое ядро таблетки наносили покрытие.

В табл. 7 ниже представлена композиция твердой сердцевины таблетки, содержащей 2,50 мг метасенита натрия (до стадии нанесения покрытия).

Таблица 7. Композиция твердого ядра таблетки P23

Материал	Функция	мг/таблетка	% мас./мас.
Метасенит натрия	API	2,50	1,67
Двухосновный фосфат кальция безводный, порошок (порошок A-Comprez)	наполнитель	37,50	25,00
Частично прежелатинизированный крахмал (Starch 1500)	связывающее вещество, разрыхлитель, наполнитель	45,00	30,00
Двухосновный фосфат кальция безводный, гранулы (Fujicalin)	наполнитель	58,25	38,83
Натрия крахмала гликолят (Explotab)	суперразрыхлитель	4,50	3,00
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	скользящее вещество	0,75	0,50
Стеарилфумарат натрия (PRUV)	смазывающее вещество	1,50	1,00
Всего		150,00	100,00

После стадии смешивания порошковая смесь продемонстрировала хорошие свойства текучести, на что указывает индекс Карра (26,37%). Порошковая смесь перед прессованием имела следующие свойства:

плотность в разрыхленном состоянии: 0,67 г/см<sup>3</sup>,  
насыпная плотность после уплотнения: 0,91 г/см<sup>3</sup>,  
индекс Карра: 26,37%,  
отношение Хауснера: 1,36,  
угол естественного откоса: 24,32°.

Образцы для испытания однородности смеси отбирали после смешивания в течение 10, 15 и 20 мин основного времени смешивания. Композиция продемонстрировала хорошую гомогенность при времени смешивания 20 мин.

Прессование выполняли на однопуансонном таблеточном прессе Manesty F3 с использованием оснастки NCCP 6,5 мм. Средняя твердость твердой сердцевины составила 94,3 Н, средняя толщина составила 3,62 мм, истираемость составила 0,33% и время распадаемости составило 39 с.

Масса твердых сердцевинок была постоянной на протяжении всего цикла прессования, и были изготовлены подходящие твердые сердцевинки. Визуальной сегрегации не наблюдалось. Образцы (10 твердых сердцевинок в двух повторах) собирали в начале, середине и конце цикла прессования и отправляли на испытание однородности состава.

После стадии прессования твердую сердцевину таблетки покрывали полимерной системой энтеросолюбильного покрытия Acryl-EZE II White (493Z180022), которую изготавливали, как описано в примере изготовления 1, и образцы собирали после прироста массы, составляющего 8, 10 и 12% мас./мас. Параметры нанесения покрытия показаны ниже в табл. 8.

Таблица 8. Параметры нанесения покрытия

Параметр	Результат
Установка для нанесения покрытия	Thai Coater
Температура на входе	81 - 90°C
Температура на выходе	~50°C
Скорость вращения барабана	18 об/мин снижено до 16 об/мин
Начальная скорость распыления	7 г/мин
Скорость распыления через 30 мин	11 г/мин
Температура слоя	~35°C
Заслонки входного и выходного отверстия	Обе в середине
Расстояние между пистолетом-распылителем и слоем	5 см (Перегородки не видны)
Скорость насоса	05
Жидкостная форсунка (мм)	1,2 мм
Давление воздушного потока	10 фунт/дюйм <sup>2</sup>
Давление воздуха пистолета-распылителя	20 фунт/дюйм <sup>2</sup>
Масса наполнителя (г)	3000 г
Масса активных таблеток (г)	240 г
Масса слоя таблеток (г)	3240 г
Первоначальная масса 20 таблеток (г)	3,015 г
Целевой % мас./мас. для покрытия таблеток	8%
Целевой прирост массы для покрытия 8% (г)	3,256 г
Количество распыляемой дисперсии для достижения прироста массы на 8% (г)	1900 г
Масса 20 таблеток после прироста массы на 8% (г)	3,248 г
Целевой % мас./мас. для покрытия таблеток	10%
Целевой прирост массы для покрытия 10% (г)	3,317 г
Количество распыляемой дисперсии для достижения прироста массы 10% (г)	2400 г
Масса 20 таблеток после прироста массы на 10% (г)	3,328 г
Целевой % мас./мас. для покрытия таблеток	12%
Целевой прирост массы для покрытия 12% (г)	3,377 г
Количество распыляемой дисперсии для достижения прироста массы 12% (г)	2900 г
Масса 20 таблеток после прироста массы на 12% (г)	3,384 г

Таблетки с энтросолюбильным покрытием с приростом массы 8, 10 и 12% мас./мас. подвергали испытанию на растворение (500 мл среды для растворения, скорость вращения лопастей 75 об/мин) для определения подходящих уровней энтросолюбильного покрытия. Результаты растворения представлены ниже в табл. 9.

Таблица 9. Результаты испытания на растворение

Наименование образца	Среднее значение (% высвобождения лекарственного средства)				
	120	135	150	165	195
Время (мин)	120	135	150	165	195
Среда	pH 1,0	pH 6,8	pH 6,8	pH 6,8	pH 6,8
таблетки с энтросолюбильным покрытием 8% мас./мас.	00	67	80.5	87	90
таблетки с энтросолюбильным покрытием 10% мас./мас.	00	26	82	89	не определено
таблетки с энтросолюбильным покрытием 12% мас./мас.	00	27	83	90	92

Таблетки с энтросолюбильным покрытием оставались в неизменном состоянии в кислой среде через 120 мин. Таблетки с энтросолюбильным покрытием продемонстрировали удовлетворительную устойчивость к действию желудочного сока и соответствовали предложенным предварительным требованиям не более чем 75% высвобождения за 45 минут для дозированных форм с энтросолюбильным покрытием.

На основании результатов испытания на растворение было обнаружено, что 12% мас./мас. являлось оптимальным приростом массы покрытия.

Пример рецептуры 1.3.

Твердую фармацевтическую композицию (P31), содержащую метаарсенит натрия (SMA) в качестве активного фармацевтического ингредиента (API), изготавливали с использованием способа, описанного выше в примере изготовления 1.

Композицию изготавливали в количестве 500 г. Образцы для испытания однородности смеси отбирали через 10, 15 и 20 мин основного времени смешивания. Смесь прессовали с образованием твердой сердцевинки таблетки и затем на твердую сердцевину таблетки наносили покрытие. Использовали L-гидроксипропилцеллюлозу (L-НПС; низкосамещенную гидроксипропилцеллюлозу марки LH-B1), по-

сколькo она действует в качестве связывающего вещества и разрыхлителя. Поскольку L-НПС нерастворима в воде, ожидалось, что это обеспечит получение твердых таблеток.

В табл. 10 ниже представлена композиция твердой сердцевины таблетки, содержащей 2,50 мг метарсенита натрия (до стадии нанесения покрытия).

Таблица 10. Композиция твердой сердцевины таблетки P31

Материал	Функция	мг/таблетка	% мас./мас.
Метарсенит натрия	API	2,50	1,67
Двухосновный фосфат кальция безводный, порошок (порошок A-Comprez)	наполнитель	37,50	25,00
Двухосновный фосфат кальция безводный, гранулы (Fujicalin)	наполнитель	80,75	53,83
L-гидроксипропилцеллюлоза (марка LH-B1)	связывающее вещество, разрыхлитель	22,50	15,00
Натрия крахмала гликолят (Explotab)	суперразрыхлитель	4,50	3,00
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	скользящее вещество	0,75	0,50
Стеарилфумарат натрия (PRUV)	смазывающее вещество	1,50	1,00
Всего		150,00	100,00

После стадии смешивания порошковая смесь продемонстрировала хорошие свойства текучести, на что указывает индекс Карра (23,68%). Порошковая смесь до прессования имела следующие свойства:

плотность в разрыхленном состоянии: 0,58 г/см<sup>3</sup>,  
насыпная плотность после уплотнения: 0,76 г/см<sup>3</sup>,  
индекс Карра: 23,68%,  
отношение Хауснера: 1,31,  
угол естественного откоса: 27,96°.

Образцы для испытания на однородность смеси отбирали после смешивания в течение 10, 15 и 20 мин основного времени смешивания. Композиция показала хорошую гомогенность при времени смешивания 20 мин.

Прессование выполняли на однопуансонном таблеточном прессе Manesty F3 с использованием оснастки NCCP 6,5 мм. Средняя твердость твердой сердцевины составила 104,3 Н, средняя толщина составила 3,52 мм, истираемость составила 0,23% и время распадаемости составило 30 с.

Масса твердых сердцевинок была постоянной на протяжении всего цикла прессования, и были изготовлены подходящие твердые сердцевинки. Визуальной сегрегации не наблюдалось. Образцы (10 твердых сердцевинок в двух повторах) собирали в начале, середине и конце цикла прессования и отправляли на испытание однородности состава.

После стадии прессования твердую сердцевину таблетки покрывали полимерной системой энтеросолюбильного покрытия Acryl-EZE II White (493Z180022), которую изготавливали, как описано в примере изготовления 1, и образцы собирали после прироста массы на 8, 10 и 12% мас./мас. Параметры нанесения покрытия показаны ниже в табл. 11.



Таблица 11. Параметры нанесения покрытия

Установка для нанесения покрытия	Thai Coater
Температура на входе	81 - 90°C
Температура на выходе	50°C
Скорость вращения барабана	18 об/мин снижено до 16 об/мин
Начальная скорость распыления	7 г/мин
Скорость распыления через 30 мин	11 г/мин
Температура слоя	35°C
Заслонки входного и выходного отверстия	Обе в середине
Расстояние между пистолетом-распылителем и слоем	5 см (Перегородки не видны)
Скорость насоса	05
Жидкостная форсунка (мм)	1,2 мм
Давление воздушного потока	10 фунт/дюйм <sup>2</sup>
Давление воздуха пистолета-распылителя	20 фунт/дюйм <sup>2</sup>
Масса наполнителя (г)	3000 г
Масса активных таблеток (г)	260 г
Масса слоя таблеток (г)	3260 г
Первоначальная масса 20 таблеток (г)	2,995 г
Целевой % w/w покрытия таблеток	8%
Целевой прирост массы для 8% покрытия (г)	3,235 г
Количество распыляемой дисперсии для достижения прироста массы на 8% (г)	1900 г
Масса 20 таблеток после прироста массы на 8% (г)	3,231 г
Целевой % w/w покрытия таблеток	10%
Целевой прирост массы для 10% покрытия (г)	3,295 г
Количество распыляемой дисперсии для достижения прироста массы на 10% (г)	2400 г
Масса 20 таблеток после прироста массы на 10% (г)	3,282 г
Целевой % w/w покрытия таблеток	12%
Целевой прирост массы для 12% покрытия (г)	3,354 г
Количество распыляемой дисперсии для достижения прироста массы на 12% (г)	2900 г
Масса 20 таблеток после прироста массы на 12% (г)	3,362 г

Таблетки с энтеросолюбильным покрытием с приростом массы на 8, 10 и 12% мас./мас. подвергали испытанию на растворение (500 мл среды для растворения, скорость вращения лопастей 75 об/мин) для определения подходящих уровней энтеросолюбильного покрытия. Результаты растворения представлены ниже в табл. 12.

Таблица 12. Результаты испытания на растворение

Наименование образца	Среднее значение (% высвобождения лекарственного средства)				
	120	135	150	165	195
Время (мин)					
Среда	pH 1,0	pH 6,8	pH 6,8	pH 6,8	pH 6,8
таблетки с энтеросолюбильным покрытием 8% мас./мас.	19,6	0*	0*	0*	0*
таблетки с энтеросолюбильным покрытием 10% мас./мас.	00	55	74	86	не определено
таблетки с энтеросолюбильным покрытием 12% мас./мас.	00	67	81	88	91

\* Все таблетки разрушены кислотой. 0% лекарственного средства растворялось в среде с pH 6,8, поскольку разрушенные таблетки будут приводить к деградации на кислотной стадии и, следовательно, API не был обнаружен на стадии буфера.

Таблетки с энтеросолюбильным покрытием с приростом массы на 8% не прошли испытание на устойчивость к кислоте. Таблетки с энтеросолюбильным покрытием с приростом массы на 10% и таблетки с энтеросолюбильным покрытием с приростом массы на 12% продемонстрировали удовлетворительную устойчивость к действию желудочного сока и соответствовали предложенным предварительным техническим условиям высвобождения не менее 75% за 45 мин для дозированных форм с энтеросолюбильным покрытием.

На основании полученных результатов по растворению было обнаружено, что 12% мас./мас. является оптимальным увеличением массы покрытия.

Пример рецептуры 1.4.

Твердую фармацевтическую композицию (P66), содержащую метаарсенит натрия (SMA) в качестве активного фармацевтического ингредиента (API), изготавливали с использованием способа, описанного

выше в примере изготовления 1.

Композицию изготавливали в количестве 700 г. Образцы для испытания на однородность смеси и образцы для испытания на однородность состава отбирали для оценки гомогенности после основного времени смешивания 20 мин.

В табл. 13 ниже представлена композиция твердой сердцевинки таблетки, содержащей 2,53 мг метаарсенита натрия (до стадии нанесения покрытия).

Таблица 13. Композиция твердой сердцевинки таблетки P66

Материал	Функция	мг/таблетка	% мас./мас.
Метаарсенит натрия	API	2,53	1,69
Двухосновный фосфат кальция безводный (мелкие гранулы A-Compres)	наполнитель	71,55	47,70
Частично прежелатинизированный крахмал (Starch 1500)	связывающее вещество, разрыхлитель, наполнитель	67,67	45,11
Натрия крахмала гликолят (Explotab)	суперразрыхлитель	6,00	4,00
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200)	скользящее вещество	0,75	0,50
Стеарилфумарат натрия (PRUV)	смазывающее вещество	1,50	1,00
Всего		150,00	100,00

После стадии смешивания порошковая смесь продемонстрировала хорошие свойства текучести, на что указывает индекс Карра (25,74%). Порошковая смесь до прессования имела следующие свойства:

плотность в разрыхленном состоянии: 0,75 г/см<sup>3</sup>,  
насыпная плотность после уплотнения: 1,01 г/см<sup>3</sup>,  
индекс Карра: 25,74%,  
отношение Хауснера: 1,35.

Порошковая смесь очень хорошо прессовалась, и во время эксперимента не наблюдалось изменения массы и/или визуальной сегрегации. Достигались высокая твердость твердой сердцевинки (87,4 Н) и низкая истираемость (0,11%), и время распадаемости (2 мин 52 с) было относительно быстрым. Средняя толщина твердого ядра составила 3,66 мм.

Образцы для испытания на однородности смеси отбирали после смешивания в течение 20 мин и образцы для испытания на однородности состава собирали в начале, середине и конце цикла прессования. Результаты испытания на однородность смеси показали превосходную гомогенность со значением относительного стандартного отклонения (RSD) 2,1. Результаты испытания на однородность состава твердых сердцевин на протяжении всего цикла прессования (начало, середина и конец) показали хорошую гомогенность, поскольку было достигнуто максимальное приемлемое значение (AV) < 6,3 (значение AV < 15 является приемлемым).

После стадии прессования твердую сердцевинку таблетки покрывали полимерной системой для энтеросолюбильного покрытия Acryl-EZE II White (493Z180022), которую изготавливали, как описано в примере изготовления 1. Параметры нанесения покрытия показаны ниже в табл. 14.

Таблица 14. Параметры нанесения покрытия

Параметр	Результат
Установка для нанесения покрытия	15" Thai Coater
Температура на входе	90 - 110°C
Температура на выходе	~50°C
Скорость вращения барабана	16 об/мин
Начальная скорость распыления	10-11 г/мин
Температура слоя	~35°C
Заслонки входного и выходного отверстия	Обе в середине
Расстояние между пистолетом-распылителем и слоем	5 см (Перегородки не видны)
Жидкостная форсунка (мм)	1,2 мм
Давление воздушного потока	20 фунт/дюйм <sup>2</sup>
Давление воздуха пистолета-распылителя	10 фунт/дюйм <sup>2</sup>
Масса наполнителя (г)	2600 г
Масса активных таблеток (г)	350 г
Масса слоя таблеток (г)	2950,0 г
Первоначальная масса 20 таблеток (г)	3,010 г
Целевое увеличение массы для 12% покрытия (г)	3,371 г
Масса 20 таблеток после увеличения массы на 12% (г)	3,380 г (12,2% увеличение массы)

Таблетка с энтеросолюбильным покрытием показала приемлемый профиль растворения (среда 500 мл, скорость вращения лопастей 100 об/мин). Через 120 мин композиция оставалась без изменений в кислой среде (pH 1,0) с высвобождением 0% API. Через 135 минут при pH 6,8 происходило высвобождение 21% API. Через 150 мин при pH 6,8 происходило высвобождение 86% API. Через 165 мин при pH 6,8

происходило высвобождение 96% API. Через 195 мин при pH 6,8 происходило высвобождение 98% API.

Таблетка с энтеросолюбильным покрытием продемонстрировала удовлетворительную устойчивость к действию желудочного сока и соответствовала предложенным требованиям высвобождения не менее 75% за 45 мин для дозированных форм с энтеросолюбильным покрытием.

Пример изготовления 2.

В табл. 15 ниже представлена композиция таблетки с энтеросолюбильным покрытием, содержащей 2,5 мг метаарсенита натрия в качестве активного фармацевтического ингредиента (API). Таблетки с энтеросолюбильным покрытием изготавливали с использованием способа, описанного ниже.

Таблица 15. Композиция таблетки с энтеросолюбильным покрытием по примеру изготовления 2

Материалы	Функция	мг/таблетка	% мас./мас.
Метаарсенит натрия (SMA)	API	2,50	1,67
Двухосновный фосфат кальция безводный, USP (порошок)	разбавитель, наполнитель	37,50	25,00
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv HD90)	наполнитель, прессуемый разбавитель	107,00	71,33
Натрия крахмала гликолят (Explotab)	суперрарыхлитель	1,50	1,00
Коллоидный диоксид кремния (Cab-o-sil)	скользящее вещество	0,75	0,50
Стеарилфумарат натрия (PRUV)	смазывающее вещество	0,75	0,50
Всего – сердцевина:		150,00	100
Полимер энтеросолюбильного покрытия Acryl-EZE Green (93011863)	Энтеросолюбильное покрытие	16,50	
Всего – в виде таблетки с покрытием:		166,50	

В целом, как подробно описано ниже, метаарсенит натрия ("SMA") и вспомогательные вещества смешивали вместе (двухстадийный процесс смешивания без использования воды или растворителя) с образованием порошковой смеси. Затем порошковую смесь прессовали, чтобы сформировать твердую сердцевину таблетки. Затем на твердую сердцевину таблетки наносили энтеросолюбильное покрытие.

#### Смешивание

Для смешивания ингредиентов использовали описанный ниже процесс смешивания.

API и другие ингредиенты для композиции отмеряли и взвешивали. Поскольку концентрация API была очень низкой, использовали двухстадийный процесс смешивания (с использованием "премикса API" и "основного микса") для достижения улучшения однородности смеси.

API пропускали через сито 106 мкм (время просеивания составляло примерно 5-8 мин).

Часть двухосновного фосфата кальция добавляли к просеянному API и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин с получением "премикса API".

Затем премикс API смешивали с оставшимся двухосновным фосфатом кальция и другими вспомогательными веществами (силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза, натрия крахмала гликолят, коллоидный диоксид кремния и стеарилфумарат натрия) с получением "основного микса". Основной микс перемешивали с помощью стержня-усилителя в течение 4 мин с получением порошковой смеси.

#### Прессование

Порошковую смесь прессовали на таблеточной машине Key International tablet machine с использованием оснастки 0,25 дюйма до целевой массы таблетки 150 мг ± 5% (диапазон 142,5-157,5 мг). Твердые сердцевинки очищали от пыли.

Конечные твердые сердцевинки не показали значительной истираемости (0,00%), и твердость составила 156,9 Н (16 кгс).

#### Энтеросолюбильное покрытие

Дисперсию энтеросолюбильного покрытия с содержанием твердого вещества 25% мас./мас. изготавливали путем диспергирования невысушенного порошка Acryl EZE в деионизированной воде. Дисперсию перемешивали в течение около 30 мин (до гомогенного состояния).

На очищенные от пыли твердые сердцевинки наносили путем распыления (350 г/мин) дисперсию с приростом массы примерно 10-12% мас./мас. Скорость вращения барабана составляла около 6-8 об/мин. Таблетки с нанесенным покрытием сушили после нанесения покрытия.

Следует понимать, что если в настоящем документе делается ссылка на какую-либо публикацию

предшествующего уровня техники, такая ссылка не является признанием того, что эта публикация является частью общеизвестных знаний в данной области, в Австралии или любой другой стране.

В последующей формуле изобретения и в предшествующем описании изобретения, за исключением случаев, когда контекст требует иного за счет языкового выражения или необходимого осуществления, слово "содержат" или вариации, такие как "содержит" или "содержащий", используется во включающем смысле, т.е. для указания присутствия указанных признаков, но без исключения присутствия или добавления других признаков в различных вариантах осуществления изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, которая представляет собой покрытую таблетку или капсулу, содержащая:

(a) твердую сердцевину, содержащую метаарсенит натрия или метаарсенит калия и следующие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества:

(i) наполнитель или разбавитель в диапазоне от около 5 до 95% мас./мас. от твердой сердцевины, при этом наполнитель или разбавитель выбирают из двухосновного безводного фосфата кальция, частично прежелатинизированного крахмала, силикатизированной микрокристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, дигидрата сульфата кальция, лактозы, гидрофосфата кальция, карбоната кальция, карбоната натрия, фосфата кальция, фосфата натрия или их смеси;

(ii) разрыхлитель в диапазоне от около 10 до 90% мас./мас. от твердой сердцевины, при этом разрыхлитель выбирают из L-гидроксипропилцеллюлозы, частично прежелатинизированного крахмала, кросповидона, картофельного крахмала, кукурузного крахмала, натрия крахмала гликолята и альгиновой кислоты;

(iii) скользящее вещество в диапазоне от около 0,1 до 5% мас./мас. от твердой сердцевины, при этом скользящее вещество выбирают из коллоидного диоксида кремния и талька; и

(iv) смазывающее вещество в диапазоне от около 0,1 до 5% мас./мас. от твердой сердцевины, при этом смазывающее вещество выбирают из стеарилфумарата натрия, стеарата магния, стеариновой кислоты, талька, и диоксида кремния; и

(b) энтеросолюбильное покрытие, содержащее энтеросолюбильный полимер, при этом энтеросолюбильный полимер выбирают из сополимеров акриловых кислот и их сложных эфиров или метакриловых кислот или их сложных эфиров, полимеров ацетат-фталат целлюлозы, полимеров фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината, поливинилацетата фталата и тримеллитата ацетата целлюлозы;

при этом энтеросолюбильное покрытие обеспечивает прирост массы от приблизительно 9,5% мас./мас. от твердой сердцевины до приблизительно 14% мас./мас. от твердой сердцевины, и

при этом толщина покрытия составляет от около 6,5 до около 15% от толщины фармацевтической композиции.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что количество метаарсенита натрия или метаарсенита калия в твердой сердцевине составляет примерно 0,1-5,0% мас./мас. от твердой сердцевины.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что твердая сердцевина содержит метаарсенит натрия.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что наполнитель или разбавитель присутствует в твердой сердцевине фармацевтической композиции в количестве от около 10 до 90% мас./мас. от твердой сердцевины и/или

наполнитель или разбавитель выбран из безводного двухосновного фосфата кальция, частично прежелатинизированного крахмала, силикатизированной микрокристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, лактозы, гидрофосфата кальция, карбоната кальция, карбоната натрия, фосфата кальция, фосфата натрия или их смеси.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, отличающаяся тем, что наполнитель или разбавитель представляет собой безводный двухосновный фосфат кальция, частично прежелатинизированный крахмал или их смесь.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что разрыхлитель присутствует в твердой сердцевине фармацевтической композиции в количестве от около 10 до 50% мас./мас. от твердой сердцевины и/или

разрыхлитель выбран из L-гидроксипропилцеллюлозы, частично прежелатинизированного крахмала, картофельного крахмала, кукурузного крахмала, натрия крахмала гликолята и альгиновой кислоты.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что разрыхлитель представляет собой L-гидроксипропилцеллюлозу, частично прежелатинизированный крахмал, натрия крахмала гликолят или смесь двух или более из них.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, отличающаяся тем, что скользящее вещество присутствует в твердой сердцевине фармацевтической композиции в количестве от около 0,3 до 4,0%

мас./мас. от твердой сердцевинки и/или скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, отличающаяся тем, что скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-9, отличающаяся тем, что смазывающее вещество присутствует в твердой сердцевинке фармацевтической композиции в количестве от около 0,3 до 4,0% мас./мас. от твердой сердцевинки и/или смазывающее вещество выбрано из стеарилфумарата натрия, стеарата магния, стеариновой кислоты и диоксида кремния.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, отличающаяся тем, что смазывающее вещество представляет собой стеарилфумарат натрия.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-11, отличающаяся тем, что дополнительно содержит связывающее вещество в количестве от около 1 до 30% мас./мас. от твердой сердцевинки,

13. Фармацевтическая композиция по п.12, отличающаяся тем, что связывающее вещество выбрано из силикатированной микрокристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, частично прежелатинизированного крахмала, L-гидроксипропилцеллюлозы (низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы), гидроксипропилцеллюлозы, коповидона (поливинилпирролидона), прежелатинизированного кукурузного крахмала, гидроксипропилметилцеллюлозы, крахмала, аравийской камеди, кукурузного крахмала и желатина.

14. Фармацевтическая композиция по п.12 или 13, отличающаяся тем, что связывающее вещество представляет собой L-гидроксипропилцеллюлозу (низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу), смесь L-гидроксипропилцеллюлозы (низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы) и гидроксипропилцеллюлозы или частично прежелатинизированный крахмал.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-14, отличающаяся тем, что энтеросолюбильное покрытие обеспечивает прирост массы приблизительно от 10% мас./мас. от твердой сердцевинки до приблизительно 14% мас./мас. от твердой сердцевинки и/или

полимер энтеросолюбильного покрытия выбран из сополимеров акриловых кислот и их сложных эфиров или метакриловых кислот, или их сложных эфиров, полимеров ацетат-фталат целлюлозы, полимеров фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы и тримеллитата ацетата целлюлозы.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что полимер энтеросолюбильного покрытия представляет собой сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1).

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-16, отличающаяся тем, что твердая сердцевинка выбрана из

твердой сердцевинки, содержащей метаарсенит натрия, безводный двухосновный фосфат кальция, L-гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и стеарилфумарат натрия;

твердой сердцевинки, содержащей метаарсенит натрия, порошок безводного двухосновного фосфата кальция, частично прежелатинизированный крахмал, безводный двухосновный фосфат кальция, натрия крахмала гликолят, коллоидный диоксид кремния и стеарилфумарат натрия;

твердой сердцевинки, содержащей метаарсенит натрия, порошок безводного двухосновного фосфата кальция, безводный двухосновный фосфат кальция, L-гидроксипропилцеллюлозу, натрия крахмала гликолят, коллоидный диоксид кремния и стеарилфумарат натрия;

твердой сердцевинки, содержащей метаарсенит натрия, безводный двухосновный фосфат кальция, частично прежелатинизированный крахмал, натрия крахмала гликолят, коллоидный диоксид кремния и стеарилфумарат натрия; и

твердой сердцевинки, содержащей метаарсенит натрия, безводный двухосновный фосфат кальция, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, натрия крахмала гликолят, коллоидный диоксид кремния и стеарилфумарат натрия.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-16, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция представляет собой таблетку с энтеросолюбильным покрытием, содержащую 1,67% мас./мас. метаарсенита натрия от твердой сердцевинки и имеющую диаметр твердой сердцевинки примерно 6,5 мм, массу твердой сердцевинки 150 мг и энтеросолюбильное покрытие, которое добавляет около 12% мас./мас. от твердой сердцевинки.

19. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-18 для лечения заболевания или состояния, которое выбрано из солидного злокачественного новообразования, метастатического поражения костей, метастатического неопластического заболевания, первичной или метастатической опухоли легкого, урогенитального рака, лейкоза, боли, рака крови, метастатического рака, онкологической боли, хронической боли, воспаления, аутоиммунных нарушений, иммунологических нарушений, диабетической ретинопатии, диабетической васкулопатии, диабетической невралгии, симптомов, связанных с инсультом, и язвенного колита.

20. Способ изготовления фармацевтической композиции по любому из пп.1-18, включающий следующие стадии:

(а) смешивание активного фармацевтического ингредиента (API), выбранного из метаарсенита натрия и метаарсенита калия, со следующими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами с образованием порошковой смеси для получения твердой сердцевинки:

(i) наполнитель или разбавитель в диапазоне от около 5 до 95% мас./мас. твердой сердцевинки, при этом наполнитель или разбавитель выбирают из двухосновного безводного фосфата кальция, частично прежелатинизированного крахмала, силикатизированной микрокристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, дигидрата сульфата кальция, лактозы, гидрофосфата кальция, карбоната кальция, карбоната натрия, фосфата кальция, фосфата натрия или их смеси,

(ii) разрыхлитель в диапазоне от около 10 до 90% мас./мас. от твердой сердцевинки, при этом разрыхлитель выбирают из L-гидроксипропилцеллюлозы, частично прежелатинизированного крахмала, кросповидона, картофельного крахмала, кукурузного крахмала, натрия крахмала гликолята и альгиновой кислоты,

(iii) скользящее вещество в диапазоне от около 0,1 до 5% мас./мас. от твердой сердцевинки, при этом скользящее вещество выбирают из коллоидного диоксида кремния и талька,

(iv) смазывающее вещество в диапазоне от около 0,1 до 5% мас./мас. твердой сердцевинки и при этом смазывающее вещество выбирают из стеарилфумарата натрия, стеарата магния, стеариновой кислоты, талька и диоксида кремния;

(b) прессование порошковой смеси, образованной на стадии (а), с формированием твердой сердцевинки и

(c) нанесение на твердую сердцевинку энтеросолюбивого покрытия, содержащего энтеросолюбивый полимер, при этом энтеросолюбивый полимер выбирают из сополимеров акриловых кислот и их сложных эфиров или метакриловых кислот или их сложных эфиров, полимеров ацетат-фталат целлюлозы, полимеров фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината, поливинилацетата фталата и тримеллитата ацетата целлюлозы;

при этом энтеросолюбивое покрытие обеспечивает прирост массы от приблизительно 9,5% мас./мас. от твердой сердцевинки до приблизительно 14% мас./мас. от твердой сердцевинки и

при этом толщина покрытия составляет от около 6,5 до около 15% от толщины фармацевтической композиции.

21. Способ по п.20, в котором стадия (а) включает две стадии:

(i) смешивание API с частью наполнителя с образованием премикса API и

(ii) смешивание скользящего вещества, разрыхлителя, смазывающего вещества и необязательно связывающего вещества с премиксом API, при этом скользящее вещество присутствует в диапазоне от 0 до приблизительно 30% мас./мас. от твердой сердцевинки; при этом скользящее вещество выбирают из силикатизированной микрокристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, частично прежелатинизированного крахмала, L-гидроксипропилцеллюлозы (низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы), гидроксипропилцеллюлозы, коповидона (поливинилпирролидона), прежелатинизированного кукурузного крахмала, гидроксипропилметилцеллюлозы, крахмала, аравийской камеди, кукурузного крахмала и желатина.

22. Способ по п.20, в котором стадия (а) включает три стадии:

(i) смешивание API с частью наполнителя с образованием премикса API;

(ii) смешивание скользящего вещества, разрыхлителя и необязательно связывающего вещества с премиксом API, при этом скользящее вещество присутствует в диапазоне от 0 до приблизительно 30% мас./мас. от твердой сердцевинки; при этом скользящее вещество выбирают из силикатизированной микрокристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, частично прежелатинизированного крахмала, L-гидроксипропилцеллюлозы (низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы), гидроксипропилцеллюлозы, коповидона (поливинилпирролидона), прежелатинизированного кукурузного крахмала, гидроксипропилметилцеллюлозы, крахмала, аравийской камеди, кукурузного крахмала и желатина; и затем

(iii) добавление смазывающего вещества, которое необязательно было смешано с частью смеси со стадии (ii), и затем смешивание.

23. Способ по любому из пп.20-22, в котором стадия (а) и/или стадия (b) не включают добавление воды или растворителя.

24. Способ лечения заболевания или состояния субъекта, включающий пероральное введение субъекту фармацевтической композиции по любому из пп.1-18, где заболевание или состояние выбрано из солидного злокачественного новообразования, метастатического поражения костей, метастатического неопластического заболевания, первичной или метастатической опухоли легкого, урогенитального рака, лейкоза, боли, рака крови, метастатического рака, онкологической боли, хронической боли, воспаления, аутоиммунных нарушений, иммунологических нарушений, диабетической ретинопатии, диабетической васкулопатии, диабетической невралгии, симптомов, связанных с инсулитом, и язвенного колита.

25. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-18 для изготовления перорального лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, при этом заболевание или состояние выбрано из солидного злокачественного новообразования, метастатического поражения костей, ме-

тастатического неопластического заболевания, первичной или метастатической опухоли легкого, урогенитального рака, лейкоза, боли, рака крови, метастатического рака, онкологической боли, хронической боли, воспаления, аутоиммунных нарушений, иммунологических нарушений, диабетической ретинопатии, диабетической васкулопатии, диабетической невралгии, симптомов, связанных с инсулитом, и язвенного колита.

