

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391623** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.07.26

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.11.30

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ 1-(3-ЦИАНО-1-ИЗОПРОПИЛИНДОЛ-5-ИЛ)ПИРАЗОЛ-4-КАРБОНОВУЮ КИСЛОТУ, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) 10-2020-0165790

(72) Изобретатель:
**Ю Сок Чхоль, Чан Джумён, Ким Ри
Сон, Со Джин А (KR)**

(32) 2020.12.01

(33) KR

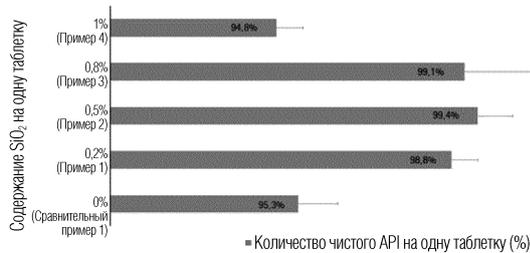
(86) PCT/KR2021/017843

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(87) WO 2022/119270 2022.06.09

(71) Заявитель:
ЭлДжи КЕМ, ЛТД. (KR)

(57) Настоящее изобретение относится к композиции для перорального применения, содержащей API, выбранный из 1-(3-циано-1-изопропилиндол-5-ил)пиразол-4-карбонной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли с высоким содержанием. Поскольку композиция для перорального применения по настоящему изобретению имеет высокое содержание и отличные физические свойства вследствие включения вещества, способствующего скольжению вспомогательных веществ, экономическая эффективность и удобство введения могут быть повышены.



202391623

A1

A1

202391623

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577966EA/55

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ 1-(3-ЦИАНО-1-ИЗОПРОПИЛ-ИНДОЛ-5-ИЛ)ПИРАЗОЛ-4-КАРБОНОВУЮ КИСЛОТУ, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

По данной заявке испрашивается приоритет на основании заявки на патент Кореи № 10-2020-0165790, поданной 1 декабря 2020 г., полное описание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

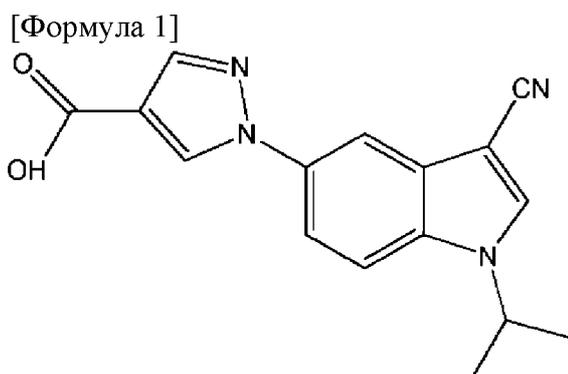
Настоящее изобретение относится к композиции для перорального применения с превосходными физическими свойствами, которая содержит активный фармацевтический ингредиент (API), выбранный из 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли с высоким содержанием, которую применяют в качестве ингибитора ксантиноксидазы, который может предотвратить отложение мочевой кислоты в организме, а также относится к способу ее получения.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Ксантиноксидаза представляет собой фермент, превращающий гипоксантин в ксантин, а также превращающий образовавшийся ксантин в мочевую кислоту. Известно, что в случае, когда в организме присутствует чрезмерное количество мочевой кислоты, это вызывает различные заболевания, включая подагру и тому подобное.

Таким образом, вещества, ингибирующие активность ксантиноксидазы, могут эффективно лечить связанные с ксантиноксидазой заболевания, такие как гиперурикемия, подагра, сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, высокое кровяное давление, диабет, заболевания почек, заболевания суставов и воспалительные заболевания кишечника.

При этом, что касается вещества, которое ингибирует активность ксантиноксидазы, KR 10-1751325 (патентный документ 1) обеспечивает 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту и способ получения соединения, а KR 10-1424013 (патентный документ 2) обеспечивает различные типы кристаллических форм, полученных посредством применения различных растворителей, и способ их получения.



Однако не сообщалось о композиции для перорального применения, содержащей 1-

(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (АПИ), а также, в частности, не сообщалось о композиции для перорального применения, включающей АПИ с высоким содержанием.

Обычно композиции, включающие АПИ с высоким содержанием, не обладают превосходными свойствами текучести и таблетирования. Соответственно, для устранения этих недостатков обычно применяют способ влажной грануляции или сухой грануляции или увеличивают количество вспомогательных веществ для снижения относительного содержания АПИ.

Однако существует проблема, заключающаяся в том, что композиция с высоким содержанием может увеличить время и стоимость производства вследствие осуществления процесса грануляции с целью улучшения текучести, а также повышать общую массу и объем композиции вследствие увеличения количества вспомогательных веществ. Таким образом, обычная композиция с высоким содержанием увеличивает стоимость производства и снижает удобство применения для пациента. Кроме того, в данной области техники известно, что даже при добавлении процесса грануляции или увеличении количества вспомогательных веществ для получения композиции с высоким содержанием, дисбаланс между вспомогательными веществами и АПИ с высоким содержанием может оказать влияние на количество чистого АПИ в композиции.

Таким образом, существует необходимость разработки композиции для перорального применения с превосходными физическими свойствами, содержащей 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве АПИ с высоким содержанием.

Документы предшествующего уровня техники

Патентные документы

1. КР 10-1751325 (21 июня 2017 г.) Новые соединения, эффективные в качестве ингибиторов ксантиноксидазы, способ их получения и содержащая их фармацевтическая композиция (Novel compounds effective as xanthine oxidase inhibitors, method for preparing the same, and pharmaceutical composition comprising the same)

2. КР 10-1424013 (22.07.2014), Кристаллическая форма 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты и способ ее получения (1-(3-cyano-1-isopropyl-indol-5-yl)pyrazole-4-carboxylic acid crystalline form and the producing method thereof)

【Раскрытие】

Техническая задача

Целью настоящего изобретения является получение композиции для перорального применения, обладающей превосходными физическими свойствами, содержащей в избыточном количестве 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве АПИ.

Решение технической задачи

Настоящее изобретение относится к композиции для перорального применения с

превосходными физическими свойствами, содержащей АРІ, выбранный из 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, и вспомогательные вещества, в частности вещество, способствующее скольжению, во вспомогательных веществах, а также относится к способу получения композиции для перорального применения.

Вещество, способствующее скольжению, содержащееся в композиции для перорального применения по настоящему изобретению, представляет собой SiO_2 , выбранный из группы, состоящей из коллоидного диоксида кремния, гидратированного диоксида кремния и их сочетаний, причем содержание вещества, способствующего скольжению, на композицию составляет от 0,2 до 1% по массе или от 0,2 до 0,8% по массе от общей массы композиции.

Содержание АРІ в композиции для перорального применения по настоящему изобретению составляет от 30 до 50% по массе от общей массы композиции.

Количество чистого АРІ в композиции для перорального применения по настоящему изобретению составляет 95% или больше.

Композиция для перорального применения по настоящему изобретению применяется для лечения или профилактики заболеваний, связанных с ксантиноксидазой, выбранных из группы, состоящей из гиперурикемии, подагры, сердечной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваний, высокого кровяного давления, диабета, заболеваний почек, воспалений, заболеваний суставов и воспалительного заболевания кишечника.

Положительные эффекты изобретения

Композиция для перорального применения, содержащая 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве АРІ по настоящему изобретению, обладает превосходными физическими свойствами и сохраняет высокое количество чистого АРІ в композиции с веществом, способствующим скольжению, во вспомогательных веществах, несмотря на высокое содержание АРІ.

Кроме того, композиция для перорального применения по настоящему изобретению имеет высокое содержание 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, которая представляет собой АРІ, и, таким образом, является не только экономически выгодной, но и может повысить удобство введения.

Описание фигур

На фиг. 1 показан анализ количества чистого АРІ на одну таблетку в зависимости от содержания вещества, способствующего скольжению, (SiO_2).

Лучший вариант осуществления изобретения

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно.

Все технические термины, используемые в настоящем изобретении, если не указано иное, используются в том же значении, которое обычно понимается специалистами в связанной области настоящего изобретения. Кроме того, хотя в настоящем документе

описаны предпочтительные способы и образцы, аналогичные или эквивалентные способы и образцы также включены в объем настоящего изобретения. Раскрытие всех публикаций, включенных в настоящий документ посредством ссылки, таким образом включено в качестве ссылки полностью.

Авторы настоящего изобретения продолжили исследования различными способами с целью увеличения содержания АРІ и сохранения или улучшения физических свойств в композиции для перорального применения, содержащей 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве АРІ. И в результате авторы настоящего изобретения разработали композицию для перорального применения с высоким количеством чистого АРІ и превосходными физическими свойствами, включающую вещество, способствующее скольжению, во вспомогательных веществах.

В этом случае, даже если композиция содержит избыточное количество АРІ по сравнению с композицией для перорального применения, которая не содержит вещество, способствующее скольжению, поскольку физические свойства сохраняются при получении композиции в виде непокрытой оболочкой таблетки, отсутствует необходимость увеличения содержания вспомогательных веществ в соответствии с увеличением содержания АРІ, и, таким образом, композиция имеет преимущество, состоящее в экономичности, а также в возможности изготовления композиции с высоким содержанием для перорального применения с повышенным удобством введения без увеличения размера композиции. Кроме того, существует преимущество, заключающееся в том, что, поскольку композиция имеет высокое количество чистого АРІ, качество конечного продукта также является превосходным.

Следовательно, настоящее изобретение относится к композиции для перорального применения, имеющей высокое содержание АРІ, выбранного из 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, с веществом, способствующим скольжению, во вспомогательных веществах.

Используемый в настоящем документе термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к солевой форме соединения, которая не вызывает серьезного раздражения организма, в который вводят соединение, и не ухудшает биологическую активность и физические свойства соединения. 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту, которая представляет собой АРІ, содержащуюся в композиции для перорального применения по настоящему изобретению, можно превратить в ее соль обычными способами.

Используемый в настоящем документе термин “количество АРІ” относится к количеству активного ингредиента в композиции или таблетке. В композициях для перорального применения, таких как таблетки или гранулированные капсулы, для облегчения проглатывания обычно максимально сокращен размер стандартной лекарственной формы, даже если включен АРІ с высоким содержанием. Тем не менее, специалистам в данной области техники хорошо известно, что в случае, когда АРІ

содержится в большом количестве, обычно ухудшаются не только физические свойства, такие как текучесть и свойства таблетирования, однако на количество чистого АРІ в композиции также может оказать влияние дисбаланс между АРІ с высоким содержанием и любым вспомогательным веществом.

Фактически, в композиции для перорального применения, содержащей 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту в качестве АРІ, приемлемое содержание АРІ в композиции для перорального применения (в частности таблетки) с фармацевтически приемлемыми физическими свойствами составляет приблизительно только 30%, а когда содержание составляет больше, чем 30%, возникает проблема быстрого ухудшения физических свойств, таких как свойства таблетирования.

Согласно настоящему изобретению были проведены различные исследования путем комбинирования различных вспомогательных веществ для композиций для перорального применения с превосходной или хорошей физической стабильностью, содержащих АРІ с высоким содержанием, выбранных из 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил) пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

В результате, в случае включения вещества, способствующего скольжению, в качестве вспомогательного вещества, была разработана композиция для перорального применения с высоким количеством чистого АРІ, а также превосходной физической стабильностью, несмотря на высокое содержание АРІ.

Соответственно, согласно одному аспекту настоящего изобретения предусмотрена композиция для перорального применения, содержащая i) 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве АРІ, и ii) вещества, способствующие скольжению, во вспомогательных веществах.

Согласно настоящему изобретению, вещество, способствующее скольжению, может составлять больше, чем 0% по массе и меньше, чем 1% по массе, 0,1% по массе или больше и меньше, чем 1% по массе, 0,2% по массе или больше и меньше, чем 1% по массе, больше, чем 0% по массе и 0,9% по массе или меньше, 0,1% по массе или больше и 0,9% по массе или меньше, 0,2% по массе или больше и 0,9% по массе или меньше, больше, чем 0% по массе и 0,8% по массе или меньше, 0,1% по массе или больше и 0,8% по массе или меньше, или 0,2% по массе или больше и 0,8% или меньше по массе от общей массы композиция. Кроме того, вещества, способствующие скольжению, могут содержаться в количестве 0,1% по массе, 0,2% по массе, 0,3% по массе, 0,4% по массе, 0,5% по массе, 0,6% по массе, 0,7% по массе, 0,8% по массе или 0,9% по массе от общей массы композиции.

Согласно настоящему изобретению, вещество, способствующее скольжению, может быть выбрано из группы, состоящей, но ими не ограничиваясь, из коллоидного диоксида кремния, гидратированного диоксида кремния, талька и их сочетаний. Однако в случае, когда тальк применяется в качестве вещества, способствующего скольжению, поскольку твердость имеет тенденцию к снижению, а изнашиваемость имеет тенденцию к повышению при придании композиции формы таблеток, предпочтительно применять серию SiO₂, такой как коллоидный диоксид кремния, гидратированный диоксид кремния или их сочетание в

качестве вещества, способствующего скольжению.

Согласно настоящему изобретению композиция для перорального применения дополнительно содержит одно или несколько вспомогательных веществ, выбранных из фармацевтически приемлемых разбавителей, разрыхлителей, связующих веществ, стабилизаторов, смазывающих веществ и т.п. в качестве вспомогательного вещества.

Разбавитель, разрыхлитель, связующее вещество, стабилизатор, смазывающее вещество и т.п. могут представлять собой любые вещества, которые обычно применяются в данной области техники. Разбавитель может применяться в количестве от 30 до 50% по массе, от 40 до 50% по массе или от 45 до 50% по массе от общей массы композиции для перорального применения. Разрыхлитель может применяться в количестве от 1 до 30% по массе, от 1 до 20% по массе, от 1 до 10% по массе или от 1 до 5% по массе от общей массы композиции для перорального применения. Связующее может применяться в количестве от 1 до 30% по массе, от 1 до 20% по массе, от 1 до 10% по массе или от 1 до 5% по массе от общей массы композиции для перорального применения. Стабилизатор может применяться в количестве от 0,1 до 10% по массе, от 0,3 до 5% по массе или от 0,5 до 4% по массе от общей массы композиции для перорального применения. Смазывающее вещество может применяться в количестве от 0,1 до 10% по массе, от 0,3 до 5% по массе или от 0,5 до 4% по массе от общей массы композиции для перорального применения.

Например, разбавитель может быть выбран из группы, состоящей, но ими не ограничиваясь, из микрокристаллической целлюлозы (МСС), моногидрата лактозы, безводной лактозы, лактозы, крахмала, маннита, карбоксиметилцеллюлозы, сорбита и их сочетаний. Разрыхлитель может быть выбран из группы, состоящей, но ими не ограничиваясь, из низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, кросповидона, кроскармеллозы натрия, крахмалгликолята натрия, F-melt® и их сочетаний. Связующее вещество может быть выбрано из группы, состоящей, но ими не ограничиваясь, из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гипромеллозы, поливинилуксусной кислоты, повидона, поливинилпирролидона, коповидона, макрогола, лаурилсульфата натрия, легкой безводной кремниевой кислоты, синтетического силиката алюминия, силиката кальция или производных силиката, таких как метасиликат-алюминат магния, фосфата, такого как гидрофосфат кальция, карбоната, такого как карбонат кальция, прежелатинизированного крахмала, камедей, таких как аравийская камедь, желатина, производных целлюлозы, таких как этилцеллюлоза, и их смесей. Стабилизатор может быть выбран из группы, состоящей, но ими не ограничиваясь, из бутилгидрокситолуола (ВНТ), бутилгидроксианизола (ВНА), аскорбиновой кислоты, токоферола, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA) и их смесей. Смазывающее вещество может быть выбрано из группы, состоящей, но ими не ограничиваясь, из стеарата магния, диоксида кремния, талька, легкой безводной кремниевой кислоты, стеарилфумарата натрия и их сочетаний.

Композицию для перорального применения можно вводить один раз в день и принимать ежедневно.

Содержание API в композиции для перорального применения составляет от 30 до 50% по массе, от 35 до 50% по массе, от 40 до 50% по массе, от 45 до 50% по массе, от 30 до 45% по массе, от 35 до 45% по массе, от 40 до 45% по массе, от 30 до 40% по массе или от 35 до 40% по массе от общей массы композиции для перорального применения.

Кроме того, API может содержаться в количестве, например, от 50 до 500 мг, от 50 до 400 мг, от 50 до 300 мг, от 50 до 200 мг, от 50 до 100 мг, от 100 до 500 мг, от 100 до 400 мг, от 100 до 300 мг, от 100 до 200 мг, от 200 до 500 мг, от 200 до 400 мг, от 200 до 300 мг, от 300 до 500 мг или от 300 до 400 мг на стандартную лекарственную форму.

API может содержаться в количестве, например, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг или 455 мг на стандартную лекарственную форму.

Количество чистого API в композиции по настоящему изобретению может составлять от 95% до 105%, от 96% до 105%, от 97% до 105%, от 98% до 105%, от 99% до 105%, от 100% до 105%, 95% до 100%, от 96% до 100%, от 97% до 100%, от 97% до 100% или от 99% до 100%. Кроме того, количество чистого API может составлять 95% или больше, 96% или больше, 97% или больше, 98% или больше, 99% или больше, а также может составлять 105% или меньше, 104% или меньше, 103% или меньше, 102% или меньше, 101% или меньше или 100% или меньше.

“Количество чистого API” относится к содержанию чистого API за исключением примесей в содержании API на стандартную лекарственную форму. В частности, оно может иметь значение, аналогичное чистоте API.

Настоящее изобретение относится к способу получения композиции для перорального применения, содержащей 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, который включает стадии i) смешивание API, выбранного из 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, и вещества, способствующего скольжению, для получения первой смеси; ii) смешивание фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ с получением второй смеси; и iii) объединение указанной первой смеси и указанной второй смеси в композиции для перорального применения.

Стадии получения каждой из первой и второй смесей в способе получения по настоящему изобретению включают стадию измельчения после смешивания.

Вещество, способствующее скольжению, в первой смеси в способе получения по настоящему изобретению включает SiO₂, выбранный из группы, состоящей из коллоидного диоксида кремния, гидратированного диоксида кремния и их сочетаний.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества во второй смеси в способе получения по настоящему изобретению необязательно включают вышеуказанные вспомогательные вещества.

Количество чистого API и чистое количество в композиции, полученной способом получения по настоящему изобретению, аналогичны вышеуказанному количеству чистого API и чистому количеству в композиции для перорального применения по настоящему

изобретению соответственно.

Композиция для перорального применения может быть составлена в соответствии с любым способом получения таблеток или способом получения гранул, известным в данной области.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболеваний человека, связанных с ксантинооксидазой, путем введения композиции для перорального применения, содержащей 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пирозол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве АРІ, а также вещество, способствующее скольжению.

Используемый в настоящем изобретении термин “заболевания, связанные с ксантинооксидазой человека” относится к заболеваниям, которые можно лечить или предотвращать путем ингибирования ксантинооксидазы человека, и заболевание может представлять собой, например, но ими не ограничиваясь, гиперурикемию, подагру, сердечную недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, повышенное кровяное давление, диабет, связанные с диабетом осложнения, заболевания почек, воспаление, заболевания суставов, воспалительное заболевание кишечника и т.п.,. Примерами осложнений, связанных с диабетом, могут быть гиперлипидемия, атеросклероз, ожирение, высокое кровяное давление, ретинопатия, почечная недостаточность и т.п.

Термин “лечение” означает остановку или задержку развития заболевания при применении у субъекта с симптомами заболевания, а термин “предупреждение” означает остановку или сдерживание развития симптомов заболевания при введении субъекту, у которого не проявляются симптомы заболевания, но который имеет высокий риск развития заболевания.

Если не указано иное, следует учесть, что все числовые значения, используемые в описании и формуле изобретения, независимо от того, указаны они или нет, могут быть во всех случаях модифицированы термином “приблизительно”. Также следует учесть, что точные числовые значения, используемые в описании и формуле изобретения, образуют дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения. Были предприняты усилия для обеспечения точности числовых значений, раскрытых в примерах. Однако все измеренные значения могут по своей природе содержать определенные значения ошибок, полученные из стандартных отклонений, определенных соответствующими способами измерения.

[Пример и экспериментальный пример]

Различные оценки в примерах и сравнительных примерах были осуществлены следующим образом.

[Анализ текучести]

Измеряли насыпную плотность и плотность после утряски смеси (порошка) для получения непокрытых таблеток Примеров и Сравнительных примеров. Насыпная плотность относится к объему при помещении приблизительно 50 г гранулированного порошка в мерный цилиндр, и определяли плотность после утряски, если не происходило

дальнейшего изменения объема после легкого постукивания мерным цилиндром по полу 100 раз на постоянной высоте. Насыпная плотность относится к объему, занимаемому определенной массой порошка, и определяется как сумма объема порошка и объема пустот между частицами как общий объем.

Текучесть смеси вычисляли в виде индекса Карра в уравнении (1) с использованием объемной плотности (P_{bulk}) и плотности после утряски (P_{tapped}), измеренных выше в соответствии с методом, описанным Jinapong et al (2008).

$$CI = \frac{P_{tapped} - P_{bulk}}{P_{tapped}} \times 100$$

Уравнение (1) :

Индекс Карра представляет собой меру прессуемости порошка и определяется как процентное соотношение (плотность после утряски - объемная плотность)/плотность после утряски. Более высокий индекс означает, что порошок более плотный и имеет плохую сыпучесть.

В таблице ниже представлена классификация сыпучести порошка в соответствии с индексом Карра.

Таблица 1:

Индекс Карра (текучесть)%	Текучесть
<10	Превосходная
11~15	Хорошая
16~20	Удовлетворительная
21~25	Приемлемая
26~31	Плохая
32~38	Очень плохая
>38	Крайне плохая

[Анализ твердости и истираемости]

Твердость и текучесть используются в качестве показателей, позволяющих прогнозировать истираемость таблеток в процессе обработки и покрытия непокрытых таблеток после таблетирования.

Для испытания истираемости, с таблеток массой около 5 г удаляют налипший на них порошок, точно определяют массу, после чего таблетки помещают в барабан тестера истираемости таблеток. После вращения барабана 100 раз таблетки извлекают, а порошок, прилипший к таблеткам, удаляют как и в начале процесса и точно определяют массу.

Текучесть (%)=(масса до испытания - масса после испытания)/(масса до

испытания)×100

В случае испытания на твердость, одну таблетку помещают в настольный тестер для измерения твердости, и эту процедуру повторяют в отношении 10 таблеток для определения средней твердости.

[Анализ времени распада]

Время распада представляет собой показатель, оказывающий влияние на растворение и всасывание в организме после приема внутрь композиции.

После того, как тестер для определения распадаемости был в достаточной степени заполнен очищенной водой, его температуру доводят до $37\pm 2^\circ\text{C}$. Четыре таблетки образца помещают в квадратную стеклянную трубку тестера для определения распадаемости, тестер функционирует в установленном порядке, и определяется время за которое таблетка полностью распадается и исчезает с определением среднего значения.

[Анализ количества чистого АРІ]

Анализ количества чистого АРІ проводили для оценки количества чистого АРІ в составленной композиции. Количество чистого АРІ является важной характеристикой качества конечного продукта, а также определяли среднее количество чистого АРІ в непокрытой оболочкой таблетке.

< Условие проведения анализа >

Приготовление подвижной фазы: ацетонитрил (500 мл) + очищенная вода (500 мл) + ТФУ (1 мл)

Приготовление разбавителя: метанол (900 мл) + очищенная вода (100 мл)

Приготовление стандартных и испытуемых растворов: После полного растворения стандартов и образцов в разбавителе их анализируют в соответствии с приведенным ниже анализом методом СВЭЖХ.

Колонка: Waters CSH C18 (2,1 мм, внутренний диаметр × 100 мм, л, размер частиц 1,7 мкм).

Температура колонки: 40°C

Подвижная фаза: ацетонитрил/ H_2O /ТФУ=500/500/1 (об./об./об.)

Скорость потока: 0,35 мл/мин.

Детектирование: УФ 258 нм

Количество образцов: 1 мкл

Время анализа: 6 мин.

[Анализ скорости растворения]

В соответствии с методом испытания на растворение 10-ое издание Корейской фармакопеи, непокрытые таблетки из приведенных ниже примеров и сравнительных примеров подвергали анализу на растворение. Метод растворения представлял собой метод с использованием лопастной мешалки, скорость перемешивания составляла 50 об/мин, а температура растворения составляла $37\pm 0,5^\circ\text{C}$. Элюат представлял собой фосфатный буфер с рН 6,8 и объемом 900 мл.

Для условий проведения анализа, раствор, полученный в указанном выше тесте на

растворение, фильтровали через мембранный фильтр с диаметром ячейки 0,45 мкм и применяли метод СВЭЖХ, и анализировали концентрацию 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты, представляющей собой API.

<Условие анализа>

Условия анализа аналогичны условиям, описанным для метода анализа количества чистого API.

[Пример 1-8 и сравнительный пример 1]

Композиции примеров 1-8 и сравнительный пример 1 получали в виде таблеток без покрытия с использованием ингредиентов, показанных в таблицах 2-4 ниже, в соответствующем содержании.

В частности, 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту (API) и вещество, способствующее скольжению, смешивают и измельчают с получением первой смеси. Разбавитель, разрыхлитель и смазывающее вещество, которые являются компонентами, не входящими в первую смесь, смешивают и измельчают с получением второй смеси.

В случае примеров 1-8, содержащих вещество, стимулирующее скольжение, после смешивания первой смеси и второй смеси смесь таблетуют с использованием роторной таблеточной машины (Modul P, GEA, Belgium) в условиях предварительного давления: 5,0 кН и основное давление: 14~15 кН с получением таблеток без покрытия. В случае сравнительного примера 1, композиции не содержащей вещество, способствующее скольжению, процесс получения смеси 1 исключался, а 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту (API) и все вспомогательные вещества смешивали и измельчали с последующим таблетированием способом, аналогичным описанному в примере 1, с получением непокрытых оболочкой таблеток.

(В случае, если коллоидный диоксид кремния используется в качестве вещества, способствующего скольжению, он обозначается как "SiO₂". MCC 102, используемый в качестве разбавителя, является компонентом микрокристаллической целлюлозы. PRUV®, используемый в качестве смазывающего вещества, является торговым названием и представляет собой компонент стеарилфумарат натрия).

Таблица 2:

Компонент	Ингредиент	Пример 1		Пример 2		Пример 3		Пример 4	
		Содержание мг/Т	Относительное содержание %						
API		100,0	45,5	100,0	45,5	100,0	45,5	100,0	45,5

Разбавитель	МСС 102 (микрористаллическая целлюлоза)	105,4	47,9	104,8	47,6	104,1	47,3	103,7	47,1
Разрыхлитель	Кросповидон	9,7	4,4	9,7	4,4	9,7	4,4	9,7	4,4
Вещество, способствующее скольжению	Коллоидный диоксид кремния (SiO ₂)	0,5	0,2	1,1	0,5	1,8	0,8	2,2	1,0
Смазывающее вещество	PRUV®	4,4	2,0	4,4	2,0	4,4	2,0	4,4	2,0
Общая масса таблеток (мг)		220,0	100,0	220,0	100,0	220,0	100,0	220,0	100,0

Таблица 3:

Функция	Тип	Пример 5		Пример 6		Пример 7		Пример 8	
		Содержание мг/Т	Относительное содержание %						
API		100,0	45,5	100,0	50,0	100,0	54,9	100,0	59,9

Разбавитель	МСС 102 (микрористаллическая целлюлоза)	104,8	47,6	84,8	42,4	66,8	36,7	51,8	31,0
Разрыхлитель	Кросповидон	9,7	4,4	9,7	4,9	9,7	5,3	9,7	5,8
Вещество, способствующее скольжению	Коллоидный диоксид кремния (SiO ₂)	-	-	1,1	0,6	1,1	0,6	1,1	0,7
	Тальк	1,1	0,5	-	-	-	-	-	-
Смазывающее вещество	PRUV®	4,4	2,0	4,4	2,2	4,4	2,4	4,4	2,6
Общая масса таблеток (мг)		220,0	100,0	200,0	100,0	182,0	100,0	167,0	100,0

Таблица 4:

Функция	Тип	Сравнительный пример 1	
		Содержание мг/г	Относительное содержание %
API		100,0	45,5
Разбавитель	МСС 102 (микрористаллическая целлюлоза)	105,9	48,1
Разрыхлитель	Кросповидон	9,7	4,4

Смазывающее вещество	PRUV®	4,4	2,0
Общая масса таблеток (мг)		220,0	100,0

Экспериментальный пример 1: Анализ характеристик композиции в зависимости от содержания вещества, способствующего скольжению

Физические свойства композиции для перорального применения, содержащей 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту в качестве АРІ, в зависимости от включения и содержания вещества, способствующего скольжению, SiO₂ в качестве вспомогательного вещества анализировали вышеуказанным методом анализа.

В частности, анализировали физические свойства в состоянии смеси перед получением лекарственной формы (объемная плотность, плотность после утряски и индекс Карра), а также физические свойства в состоянии таблетки без покрытия после таблетирования смеси (твердость, хрупкость, время распада, количество чистого АРІ и скорость растворения). Результаты кратко приведены в таблице 5 ниже.

Насыпная плотность, после утряски и индекс Карра не показали какой-либо существенной разницы в зависимости от включения и содержания вещества, способствующего скольжению, (SiO₂) в состоянии смеси перед получением непокрытой оболочкой таблетки.

Известно, что при добавлении в обычную фармацевтическую композицию вещества, способствующего скольжению, улучшается текучесть. Однако в случае АРІ (1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновая кислота) по настоящему изобретению текучесть существенно не увеличивалась, даже в случае включения вещества, способствующего скольжению.

Однако в результате измерения твердости и текучести непокрытой оболочкой таблетки в случае, когда она содержит SiO₂ (примеры 1-4), по сравнению со случаем без SiO₂ (сравнительный пример 1), твердость составляет 6,7 кПа или выше, что соответствует 6,0 кПа, что является целевой твердостью непокрытой таблетки. С другой стороны, в случае сравнительного примера 1 твердость составляла только 5,4 кПа, что не достигало заданной твердости непокрытой таблетки, что делало ее непригодной для получения лекарственной формы в виде таблетки (таблица 5).

Кроме того, в результате измерения количества чистого АРІ в непокрытой оболочкой таблетке, как показано в таблице 6 и на фигуре 1 ниже, в случае сравнительного примера 1 среднее количество чистого АРІ составляет 95,3%, а при включении от 0,2 до 0,8% по массе SiO₂ повышается до 98,8-99,4% (примеры 1-3). Однако в случае примера 4, содержания 1% по массе SiO₂, количество АРІ снижается до 94,8% аналогично сравнительному примеру 1, что указывает на то, что предпочтительный диапазон содержания SiO₂ составляет от 0,2 до 0,8% по массе от общей массы композиции.

Далее, в отношении скорости растворения, сравнительный пример 1 имеет низкую твердость, поэтому он показывает раннее растворение, но затем показывает постоянную

скорость растворения. Однако в случае включения SiO_2 , угловой коэффициент демонстрировал постоянное увеличение, и, в частности, пример 2 (0,5% по массе SiO_2) показал наибольшую склонность к скорости растворения в течение 60 минут (таблица 5).

Таблица 5

Компонент		Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Сравнительный пример 1
Содержание SiO_2 (%) (относительно целой таблетки)		0,2	0,5	0,8	1	0
Насыпная плотность (г/мл)		0,44	0,39	0,41	0,41	0,4
Индекс Карра (%)		23,0	25,0	24,0	24,0	25,0
Твердость (кПа)		6,7	7,3	7,5	7,2	5,4
Текучесть (%)		0,15	0,05	0,04	0,03	0,05
Время распада (сек)		12	10	10	12	10
Количество чистого API	Среднее количество чистого API (%)	98,8	99,4	99,1	94,8	95,3
Скорость	Средняя скорость растворения (15 мин) (%)	68,3	71,8	66,1	67,9	84,0
	Средняя скорость растворения (30 мин) (%)	82,9	88,6	82,2	80,9	88,5
	Средняя скорость растворения (60 мин) (%)	86,9	95,8	87,8	85,9	88,8

Экспериментальный пример 2: Анализ характеристик композиции в зависимости от типа вещества, способствующего скольжению

С целью анализа характеристик в зависимости от типа вещества, способствующего скольжению, анализировали физические свойства примера 2 и примера 5. Пример 2 демонстрирует наилучшие физические свойства в таблице 5, а пример 5 получали путем замены SiO_2 на тальк при сохранении содержания вещества, способствующего скольжению (0,5% по массе), из примера 2.

Как показано в таблице 6 ниже, в отношении примера 5, содержащего тальк в качестве вещества, способствующего скольжению, в состоянии смеси до получения непокрытой оболочкой таблетки, насыпная плотность не показала различий по сравнению с примером 2 и сравнительным примером 1, но индекс Карра определяли как составляющий 28%. Следовательно, в отношении примера 5, индекс Карра относится к категории “плохая” и не подходит для прямого прессования. Кроме того, в отношении примера 5, твердость непокрытой таблетки составляет 5,1 кПа, что не соответствует целевому показателю твердости 6,0 кПа, а текучесть также в три раза выше, чем в примере 2, и при этом обладает физическими свойствами, которые не соответствуют таблетке.

Можно видеть, что среднее количество API в примере 5 также снижено по сравнению с примером 2.

Следовательно, можно видеть, что при использовании SiO_2 в качестве вещества, способствующего скольжению, общие физические свойства улучшаются по сравнению с тальком.

Таблица 6:

Компонент		Пример 2	Пример 5
Вещество, способствующее скольжению, содержание (%) (относительно целой таблетки)		0,5	0,5
Насыпная плотность (г/мл)		0,39	0,41
Индекс Карра (%)		25,0	28,0
Твердость (кПа)		7,3	5,1
Текучесть (%)		0,05	0,14
Время распада (сек)		10	8
Количество чистого API	Среднее количество чистого API (%)	99,4	96,5

Экспериментальный пример 3: Анализ характеристик в зависимости от содержания API

Для получения непокрытой оболочкой таблетки, содержащей API 50% по массе или больше, анализировали характеристики, зависящие от увеличения содержания API (примеры 6-8), исходя из содержания (45,5% по массе) в примере 2.

В соответствии с таблицей 7, поскольку плотность API повышается по сравнению с

разбавителем при увеличении содержания API, насыпная плотность имеет тенденцию к незначительному повышению при увеличении содержания API, но сама текучесть не демонстрирует существенного отличия.

Однако с увеличением содержания API твердость непокрытой оболочкой таблетки снижается, а текучесть повышается вследствие снижения таблетизирующих свойств (снижение прессуемости таблетки), и, в частности, пример 8 (содержание API: 60% по массе) продемонстрировал твердость 3,0 кПа и текучесть 0,2% и выше, и, таким образом, не подходил для изготовления таблеток (таблица 7).

Кроме того, в результате измерения количества чистого API в непокрытой оболочкой таблетки, примеры 2, 6 и 7 показали среднее количество чистого API, составляющее 99% или больше, тогда как пример 8 показал среднее количество чистого API, составляющее 94,6% (Таблица 7).

В совокупности, в случае, когда содержание API составляет 55% по массе или меньше, среднее количество чистого API составляет 99% или больше, однако когда содержание API составляет 60% по массе, среднее количество чистого API значительно снижается до 94,6%, а в случае, когда содержание API составляет больше, чем 50%, даже если содержание является превосходным, снижается твердость непокрытой таблетки и повышается текучесть. Таким образом, можно видеть, что в случае, когда содержание API составляет 55% по массе или больше, нежелательно включать его в состав композиции в виде таблетки.

Таблица 7:

Компонент		Пример 2	Пример 6	Пример 7	Пример 8
Содержание API (%) (относительно целой таблетки)		45,5	50	55	60
Насыпная плотность (г/мл)		0,39	0,43	0,43	0,44
Индекс Карра (%)		25,0	25,0	24,0	23,0
Твердость (кПа)		7,3	5,4	4,0	3,0
Текучесть (%)		0,05	0,08	0,10	0,22
Время распада (сек)		10	10	10	7
Количество чистого API	Среднее количество чистого API (%)	99,4	99,6	99,3	94,6

Выше рассматривались в основном предпочтительные примеры настоящего изобретения. Специалистам в области техники, к которой относится настоящее изобретение, будет понятно, что настоящее изобретение может быть осуществлено в модифицированной форме без отклонения от основных характеристик настоящего изобретения. Следовательно, раскрытые выше примеры следует рассматривать в иллюстративном, а не ограничительном смысле. Объем настоящего изобретения обозначен

в формуле изобретения, а не в приведенном выше описании, и все различия в эквивалентном ему объеме следует рассматривать как включенные в настоящее изобретение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для перорального применения, содержащая активный фармацевтический ингредиент (АПИ), выбранный из 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли; а также вещество, способствующее скольжению.

2. Композиция для перорального применения по п.1, где вещество, способствующее скольжению, выбрано из группы, состоящей из коллоидного диоксида кремния, гидратированного диоксида кремния и их сочетаний.

3. Композиция для перорального применения по п.2, где содержание вещества, образующего скольжение, составляет больше, чем 0% по массе и меньше, чем 1% по массе от общей массы композиции.

4. Композиция для перорального применения по п.3, где содержание вещества, способствующего скольжению, составляет от 0,2 до 0,8% по массе от общей массы композиции.

5. Композиция для перорального применения по п.1, где композиция для перорального применения дополнительно содержит одно или несколько вспомогательных веществ, выбранных из разбавителя, разрыхлителя, связующего вещества и смазывающего вещества.

6. Композиция для перорального применения по п.1, где содержание АПИ составляет от 30 до 55% по массе от общей массы композиции.

7. Композиция для перорального применения по п.6, где содержание АПИ составляет от 40 до 50% по массе от общей массы композиции.

8. Композиция для перорального применения по п.1, где содержание АПИ составляет 50 мг, 100 мг, 200 мг или 300 мг в стандартной лекарственной форме.

9. Композиция для перорального применения по любому из пп.1-8, где чистота АПИ составляет 97% или больше.

10. Способ получения композиции для перорального применения, содержащей 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, включающий стадии

i) смешивание 1-(3-циано-1-изопропил-индол-5-ил)пиразол-4-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в качестве АПИ; и вещества, способствующего скольжению, с получением первой смеси;

ii) смешивание фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ с получением второй смеси; и

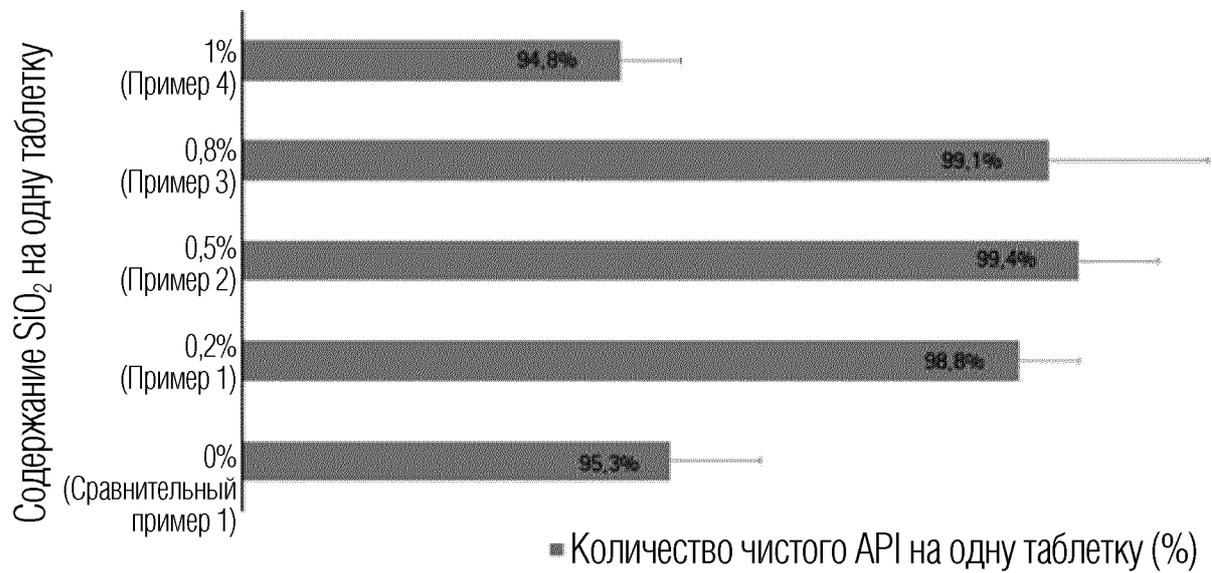
iii) составление из указанной первой смеси и указанной второй смеси композиции для перорального применения.

11. Способ получения композиции для перорального применения по п.10, где содержание вещества, способствующего скольжению, составляет от 0,2 до 0,8% по массе от общей массы композиции.

12. Способ получения композиции для перорального применения по п.10, где содержание API составляет от 40 до 50% по массе от общей массы композиции.

13. Композиция для перорального применения, полученная способом по любому из пп.10-12, причем чистота указанного выше API составляет 97% или больше.

По доверенности



ФИГ. 1