



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007111713/15, 28.04.2005

(30) Конвенционный приоритет:
30.04.2004 US 60/567,301

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2008 Бюл. № 28

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
29.03.2007(86) Заявка РСТ:
JP 2005/008142 (28.04.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/105045 (10.11.2005)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу

(71) Заявитель(и):
АСТЕЛЛАС ФАРМА ИНК. (JP)(72) Автор(ы):
ЙОСИДА Такаюки (JP),
ТАСАКИ Хироаки (JP),
КАЦУМА Масатака (JP),
МАЕДА Ацуси (JP)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ В ФОРМЕ ЧАСТИЦ
С РАССЧИТАННЫМ ВРЕМЕНЕМ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ И БЫСТРО РАСПАДАЮЩИЕСЯ
ТАБЛЕТКИ, СОДЕРЖАЩИЕ УКАЗАННУЮ КОМПОЗИЦИЮ

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для перорального введения в форме частиц с рассчитанным временем высвобождения, которая включает частицы, которые содержат лекарственное средство в ядре фармацевтической композиции в форме частиц; средний слой, который содержит два типа водорастворимых компонентов, понижающий растворимость агент и переводимое в нерастворимую форму вещество; и внешний слой для регулирования скорости проникновения воды, который содержит не растворимое в воде вещество.

2. Маскированная фармацевтическая композиция для перорального введения в форме частиц, которая включает частицы, которые содержат лекарственное средство в ядре фармацевтической композиции в форме частиц; средний слой, который содержит два типа водорастворимых компонентов, понижающий растворимость агент и переводимое в нерастворимую форму вещество; и внешний слой для регулирования скорости проникновения воды, который содержит не растворимое в воде вещество.

3. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.1 или 2, в которой средний слой содержит понижающий растворимость агент высаливающего типа и переводимое в нерастворимую форму вещество высаливающегося типа.

4. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.3, в которой понижающий растворимость агент высаливающего типа представляет собой одно или более из группы веществ с ΔCST_1 10°C или выше.

5. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.4, в которой понижающий растворимость агент высаливающего типа представляет собой одно или более из группы веществ, состоящей из карбоната натрия, одноосновного фосфата натрия, двухосновного фосфата натрия, метафосфата натрия, тринатрий фосфата, бикарбоната калия, бикарбоната натрия, полифосфата натрия, пиррофосфата натрия, хлорида натрия, хлорида калия, сульфата натрия, сульфита натрия, цитрата натрия, двухосновного цитрата натрия, глутамат-мононатрия, динатрий сукцината, глицина, аланина, сорбита, ксилита, инозита, сахарозы, глюкозы и фруктозы и их гидратов.

6. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.3, в которой переводимое в нерастворимую форму вещество высаливающегося типа представляет собой одно или более из группы веществ, имеющих CST_2 55°C или ниже и CST_3 37°C или выше.

7. Фармацевтическая композиция в форме частиц по 3, в которой переводимое в нерастворимую форму вещество высаливающегося типа представляет собой одно или более из группы смесей, имеющих в виде отдельных веществ CST_2 55°C или выше и/или CST_3 37°C или ниже, но имеющих в виде смеси двух или более веществ CST_2 55°C или ниже и CST_3 37°C или выше.

8. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.6 или 7, в которой переводимое в нерастворимую форму вещество высаливающегося типа представляет собой одно или более, выбранных из группы веществ, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, привитого сополимера поливиниловый спирт - полиэтиленгликоль, карбоксивинилового полимера, поливинилового спирта, полиэтиленоксида, повидона, сополивинона, полиоксиэтилен-гидрированного касторового масла, полимеров, содержащих N-изопропилакриламид и производные, в которых гидрофобные группы были введены в N позицию акриламида, и полиоксиэтиленполиоксипропиленгликоля.

9. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.1 или 2, в которой средний слой содержит понижающий растворимость агент кислотного типа и переводимое в нерастворимую форму вещество кислотного типа.

10. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.9, в которой понижающий растворимость агент кислотного типа представляет собой одно или более из группы веществ с pH 5 или ниже.

11. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.10, в которой понижающий растворимость агент кислотного типа выбран из группы веществ, состоящей из двухосновного цитрата натрия, одноосновного фосфата натрия, лимонной кислоты, яблочной кислоты и винной кислоты и их гидратов.

12. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.9, в которой переводимое в нерастворимую форму вещество кислотного типа представляет собой одно или более из группы веществ, которые будут растворяться в испытательной жидкости, которая имитирует внутреннюю часть ротовой полости, но не будут растворяться в испытательной жидкости с pH 5 или ниже.

13. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.12, в которой переводимое в нерастворимую форму вещество кислотного типа представляет собой одно или более из группы веществ, состоящей из карбоксиметилэтилцеллюлозы, ацетосукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, сополимера метакриловой кислоты L, сополимера метакриловой кислоты LD, высушенного сополимера метакриловой кислоты LD, сополимера метакриловой кислоты S, ацетофталата целлюлозы, зеина и шеллака.

14. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.1 или 2, в которой средний слой содержит понижающий растворимость агент нагревающего типа и переводимое в нерастворимую форму вещество нагревающегося типа.

15. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.14, в которой понижающий растворимость агент нагревающего типа представляет собой одно или более из группы веществ с ΔT +3°C или выше.

16. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.15, в которой понижающий растворимость агент нагревающего типа выбран из группы веществ, состоящей из хлорида

магния, хлорида железа (III), хлорида кальция, сульфата магния, оксида кальция, карбоната натрия, бромида кальция, ацетата натрия, сополивидона, повидона, двухосновного фосфата натрия, полифосфата натрия, пирофосфата натрия и гидроксида натрия.

17. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.14, в которой переводимое в нерастворимую форму вещество нагреваемого типа представляет собой одно или более из группы веществ с R_s 0,8 или ниже.

18. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.14, в которой переводимое в нерастворимую форму вещество нагреваемого типа представляет собой одно или более из группы веществ, имеющих CST_3 38°C или выше, но ниже 45°C.

19. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.17, в которой переводимое в нерастворимую форму вещество нагреваемого типа представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из карбоната кальция и карбоната магния.

20. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.18, в которой переводимое в нерастворимую форму вещество нагреваемого типа представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из полимеров, содержащих N-изопропилакриламид и производные, в которых гидрофобные группы были введены в N позицию акриламида, полимеров, содержащих производные, в которых гидрофобная группа была введена в N позицию метакриламида, полимеров, содержащих производные, в которых гидрофобная группа была введена в O позицию целлюлозы, полимеров, содержащих производные, в которых гидрофобная группа была введена в O позицию винилового спирта, полимеров, содержащих полипентапептиды, полимеров, содержащих аминокислотные производные, полимеров, содержащих полиалкиленоксид, полимеров с азотсодержащими циклическими группами и поли(метилвинилового эфира).

21. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.1 или 2, в которой средний слой содержит понижающий растворимость агент охлаждающего типа и переводимое в нерастворимую форму вещество охлаждающего типа.

22. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.21, в которой понижающий растворимость агент охлаждающего типа представляет собой одно или более из группы веществ с ΔT -3°C или ниже.

23. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.21, в которой понижающий растворимость агент охлаждающего типа выбран из группы веществ, состоящей из хлорида аммония, нитрата аммония, карбоната аммония, мочевины, хлорида калия, додекагидрата динатрий гидрофосфата, бикарбоната калия, декагидрата динатрий карбоната, глицина, пентагидрата динатрий тиосульфата, бикарбоната натрия, моногидрата оксалата аммония, яблочной кислоты, гексагидрата динатрий сукцината, гидрохлорида цистеина, янтарной кислоты и тригидрата ацетата натрия.

24. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.21, в которой переводимое в нерастворимую форму вещество охлаждающего типа представляет собой одно или более из группы веществ, имеющих R_s 1,4 или более.

25. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.21, в которой переводимое в нерастворимую форму вещество охлаждающего типа представляет собой одно или более из группы веществ, имеющих CST_4 28°C или выше, но ниже 36°C.

26. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.24, в которой переводимое в нерастворимую форму вещество охлаждающего типа представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из пирофосфата натрия, адипиновой кислоты, янтарной кислоты, салициловой кислоты и гидрохинона.

27. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.25, в которой переводимое в нерастворимую форму вещество охлаждающего типа представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из сополимеров виниловых мономеров, имеющих функциональные группы, которые функционируют как доноры протонов (карбокисильные группы, сульфоновые группы, стиролсульфоновые группы и другие группы), и виниловых мономеров, имеющих функциональные группы, которые функционируют как акцепторы протонов (амидная группа и другие группы); смесей виниловых полимеров, имеющих функциональные группы, которые функционируют как

доноры протонов (карбоксильная группа, сульфоновая группа, стиролсульфоновая группа и другие группы), и виниловых полимеров, имеющих функциональные группы, которые функционируют как акцепторы протонов (амидная группа и другие группы); виниловых полимеров, имеющих функциональные группы, которые функционируют как доноры протонов, и функциональные группы, которые функционируют как акцепторы протонов (поли(N-акриламид) и т.п.); сополимеров виниловых мономеров, имеющих анионогенные функциональные группы, и виниловых мономеров, имеющих катионогенные функциональные группы; и смесей виниловых полимеров, имеющих анионогенные функциональные группы, и виниловых полимеров, имеющих катионогенные функциональные группы; виниловых полимеров, имеющих анионогенные функциональные группы и катионогенные функциональные группы.

28. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.25, в которой переводимое в нерастворимую форму вещество охлаждающегося типа представляет собой одно или более, выбранных из смеси понижающего растворимость агента высаливающего типа и одного или более веществ, выбранных из группы, состоящей из сополимеров виниловых мономеров, имеющих функциональные группы, которые функционируют как доноры протонов (карбоксильная группа, сульфоновая группа, стиролсульфоновая группа и другие группы), и виниловых мономеров, имеющих функциональные группы, которые функционируют как акцепторы протонов (амидная группа и другие группы); смесей виниловых полимеров, имеющих функциональные группы, которые функционируют как доноры протонов (карбоксильная группа, сульфоновая группа, стиролсульфоновая группа и другие группы), и виниловых полимеров, имеющих функциональные группы, которые функционируют как акцепторы протонов (амидная группа и другие группы); виниловых полимеров, имеющих функциональные группы, которые функционируют как доноры протонов, и функциональные группы, которые функционируют как акцепторы протонов (поли(N-акриламид) и т.п.); сополимеров виниловых мономеров, имеющих анионогенные функциональные группы, и виниловых мономеров, имеющих катионогенные функциональные группы; смесей виниловых полимеров, имеющих анионогенные функциональные группы, и виниловых полимеров, имеющих катионогенные функциональные группы; и виниловых полимеров, имеющих анионогенные функциональные группы и катионогенные функциональные группы.

29. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.1, в которой доля понижающего растворимость агента в исчислении от массы среднего слоя составляет 20 мас.% или более, но менее 95 мас.%.

30. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.1, в которой количество покрытия среднего слоя составляет от 1 до 500 мас.% на частицу ядра, содержащую лекарственное средство.

31. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.1, в которой слой для регулирования проникновения воды содержит одно или более не растворимых в воде веществ и, дополнительно, может содержать одно или более водорастворимых веществ.

32. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.31, в которой не растворимое в воде вещество представляет собой одно или более веществ из группы, состоящей из этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, поливинилацетата, ацетофталата целлюлозы, карбоксиэтилметилцеллюлозы, ацетосукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, диметилполисилоксана, смеси полидиметилсилоксана-диоксида кремния, сополимера диметиламиноэтилметакрилат-метилметакрилат, сополимера метилакрилат-метакриловая кислота, эмульсии сополимера этилакрилат-метилметакрилат, сополимера аминокилметакрилата RS, высушенного сополимера метакриловой кислоты LD, сополимера аминокилметакрилата E, сополимера метакриловой кислоты L, сополимера метакриловой кислоты LD, сополимера метакриловой кислоты S, диэтиламиноацетата поливинилацетата, казеина, шеллака и зеина.

33. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.31 или 32, в которой водорастворимое вещество представляет собой одно или более веществ из группы, состоящей из порошкообразной аравийской камеди, альгината натрия, прежелатинизированного крахмала, казеината натрия, каррагена, карбоксивинилового

полимера, натрий-карбоксиметилкрахмала, натрий-кармеллозы, ксантановой камеди, эфиров сахарозы с жирными кислотами, декстрана, декстрина, лактозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксэтилцеллюлозы, пуллулана, повидона, сополивидона, полиоксиэтилен-гидрированного касторового масла, полиоксиэтиленполиоксипропиленгликоля, аминоалкилметакрилатного сополимера Е, диэтиламиноацетата поливинилацетата, привитого сополимера поливинилового спирт-полиэтиленгликоль, поливинилового спирта, макрогола, полиэтиленоксида, глицина, аланина, аспартама, глицирризиновой кислоты, сахарозы, фруктозы, мальтозы, глюкозы, циклодекстрина, маннита, ксилита, мальтита и сорбита.

34. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.1, в которой лекарственное средство, содержащееся в частицах, представляет собой лекарственное средство, которое имеет неприятный вкус.

35. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.34, в которой лекарственное средство, содержащееся в частицах, представляет собой солифенацин или его соль, или дифенгидрамин или его соль.

36. Фармацевтическая композиция в форме частиц по п.1, в которой средний диаметр частиц в фармацевтической композиции в форме частиц составляет от 1 до 350 мкм.

37. Быстро распадающиеся таблетки, отличающиеся тем, что они содержат фармацевтическую композицию в форме частиц по любому из пп.1-36.