

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **028329**

(13) **B1**

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

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2017.11.30
- (21) Номер заявки
201491831
- (22) Дата подачи заявки
2013.04.02
- (51) Int. Cl. **A61K 9/16** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)

(54) **СОДЕРЖАЩАЯ ПРАСУГРЕЛЬ СТАБИЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА С НЕМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ДЛЯ
ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ**

- (31) **13/437,087**
- (32) **2012.04.02**
- (33) **US**
- (43) **2015.01.30**
- (86) **PCT/HU2013/000031**
- (87) **WO 2013/150322 2013.10.10**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭГИШ ДЬЁДЬСЕРДЬЯР ЗРТ. (HU)
- (72) Изобретатель:
**Фехер Андраш, Жигмонд Жольт,
Тонка-Надь Петер, Уйфалушши
Дьёрдь (HU)**
- (74) Представитель:
Харин А.В., Котов И.О. (RU)
- (56) **WO-A1-2010094471
US-A1-2009281136
WO-A1-2011036533
EP-A1-2112155
WO-A1-2009098142**

-
- (57) Фармацевтическая лекарственная форма, содержащая гранулированную внутреннюю фазу, содержащую микрокристаллическую целлюлозу и крахмал или производное крахмала, выбранное из прежелатинизированного крахмала и полусинтетического крахмала, в количестве 5-20 мас.% от массы лекарственной формы; внешнюю фазу, содержащую микронизированное основание прасугреля в количестве 2-5 мас.% от массы лекарственной формы и стеарилфумарат натрия; способ ее получения и применение для лечения атеротромботических явлений у пациентов, страдающих от острого коронарного синдрома, при котором пациентов подвергают чрескожному коронарному лечению, в частности, в комбинации с аспирином.

B1

028329

028329

B1

Настоящее изобретение относится к быстровысвобождаемым содержащим прасугрель фармацевтическим лекарственным формам, способу их получения и применению указанных фармацевтических лекарственных форм, в частности вместе с аспирином, для предупреждения атеротромботических явлений у пациентов, страдающих от острого коронарного синдрома, где указанных пациентов подвергают чрескожному коронарному лечению.

Конкретней, изобретение относится к таким фармацевтическим лекарственным формам, содержащим основание прасугреля в качестве действующего начала, способу их получения и их комбинированному применению с аспирином.

Предшествующий уровень техники

Прасугрель представляет собой эффективный ингибитор тиенопиридинового ADP (аденозиндинуклеотидфосфат) рецептора, который необратимо связывается с рецептором P2Y₁₂. Прасугрель обладает улучшенными терапевтическими свойствами при сравнении с ранее известными соединениями с похожим действием. По аналогии с клопидогрелем, Effient (название INN: прасугрель) используется в комбинации с аспирином для предупреждения атеротромботических явлений у пациентов, страдающих от острого коронарного синдрома, где указанных пациентов подвергают чрескожному коронарному лечению, такому как чрескожное коронарное вмешательство. Нестабильная стенокардия, которая представляет собой серьезный тип грудной боли, и сердечный приступ относятся к группе заболеваний острого коронарного синдрома. Чрескожное коронарное хирургическое вмешательство представляет собой тип хирургического вмешательства, которое делает закрытую, сжатую коронарную артерию проницаемой, прасугрель ингибирует вызванную аденозиндифосфатом агрегацию быстрее и эффективней, чем клопидогрель. Значение прасугреля возрастает в свете того факта, что при применении клопидогреля не удается достичь желаемого результата у 2-14% населения США согласно предупреждению FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов), изданному в марте 2010 г.

Прасугрель имеет химическую формулу (5-[2-циклопропил-1-(2-фторфенил)-2-оксоэтил]-4,5,6,7-тетрагидропиридино[3,2-с]пиридин-2-ил-ацетат) и его получение описано впервые в US 5288726. Фармацевтическая композиция разработана Daiichi Sankyo Co. и производится и поставляется на рынок Eli Lilly. В Европе содержащая прасугрель фармацевтическая композиция авторизована в 2009 году. Действующее начало авторизованной композиции представляет собой прасугрель хлоргидрат. Прасугрель чувствителен к влаге, повышенной температуре и содержанию кислорода в воздухе.

Несколько публикаций патентов относятся к получению солей прасугреля, поскольку растворимость основания является, с одной стороны, очень низкой и, с другой стороны, соли более стабильны.

Соль прасугреля с соляной кислотой впервые описана в EP 1298132 B1. В соответствии с описанием патента соль с соляной кислотой превосходно абсорбируется после перорального введения. Фармакологические тесты *in vivo* демонстрируют, что биологическая доступность соли соляной кислоты гораздо лучше, чем биологическая доступность основания прасугреля. При введении в той же самой дозе ингибирующее агрегацию тромбоцитов действие хлоргидрата прасугреля было почти вдвое выше, чем действие основания. Полиморфная форма хлоргидрата прасугреля была описана в WO 2011/117782 и WO 2010/070677.

В соответствии с US 2011/0124675 гидросульфат прасугреля является более стабильным и в фармакологических тестах показана более высокая биологическая доступность, чем соли хлоргидрата. В публикации содержатся примеры, описывающие фармацевтические композиции, тем не менее, отсутствуют данные относительно растворимости, биологической доступности и стабильности композиций. Авторы изобретения WO 2011/027988 указывают на то, что растворимость в дистиллированной воде двух гидросульфатных полиморфов, разработанных ими, выше на порядок, чем солей хлоргидратов. В GB 2469883 раскрыт полиморф III гидросульфата прасугреля. EP 2112155 относится к полиморфу I гидросульфата прасугреля. В заявке на патент содержатся примеры, демонстрирующие несколько фармацевтических композиций, тем не менее, не раскрыты ни их стабильность, ни фармакокинетические характеристики.

В EP 1728794 описано получение соли малеата. В соответствии с фармакологическими тестами *in vivo* биологическая доступность соли малеата даже выше, чем соли хлоргидрата.

WO 2009/098142 и WO 2009/129983 относятся к солям прасугреля с сульфоновой кислотой. В соответствии с WO 2009/098142 соли сульфоновой кислоты более стабильны, чем соль хлоргидрат как сами по себе, так и в форме фармацевтических композиций. Международные публикации не сообщают о растворимости и биологической доступности фармацевтических композиций, описанных в примерах.

В EP 2415774 раскрыто получение соли бромгидрата прасугреля и сольвата соли прасугреля с уксусной кислотой. В соответствии с заявкой на патент соль бромгидрат легче растворима в 0,1н. соляной кислоте и также более стабильна, чем соль соляной кислоты. В WO 2011/004392 описан полиморф соли бромгидрата прасугреля вместе с композицией таблетки, содержащей этот полиморф. Свойства растворимости и стабильности таблеток не были раскрыты.

В WO 2011/0577953 описаны полиморфы бромгидрата и хлоргидрата прасугреля и получение солей, образованных с йодоводородом, бензолсульфоновой кислотой и цикламовой кислотой. А также приведены данные по 4-месячной стабильности указанных солей.

Основание прасугреля и соли чувствительны к влаге, повышенной температуре и содержанию ки-

слорода в воздухе. Композиция прасугреля в форме основания или соли представляет трудность для технолога-фармацевта.

В соответствии с EP 2100607 стабильность фармацевтических композиций с немедленным высвобождением улучшается путем нанесения оболочки на основание прасугреля или его соль с водорастворимым слоем. Хотя в теле описания также упоминается основание прасугреля, в рабочих примерах раскрыты только и исключительно композиции, содержащие хлоргидрат прасугреля. EP 2100606 отличается от предыдущей ссылки тем, что покрывающий слой представляет собой поливиниловый спирт, натриевую карбоксиметилцеллюлозу или пуллулан. В примерах действующее начало всегда представляет собой соль хлоргидрат.

Композиции, раскрытые в EP 2100609, содержат дополнительно к прасугрелю в качестве эксципиента лактозу или маннит, обладающие определенным распределением размера частиц. Тем не менее, в заявке на патент не говорится об изучении качества свойств стабильности и растворимости. Также в этом предшествующем уровне техники примеры раскрывают только получение и тестирование композиций, содержащих хлоргидрат прасугреля.

В соответствии с примерами WO 2008/073759 содержащие прасугрель фармацевтические композиции стабилизируют путем хранения таблеток в упаковке, не проницаемой для воздуха и воды. В соответствии с WO 2006/135605 распад содержащих прасугрель композиций может быть уменьшен в блистерной упаковке, не проницаемой для воздуха и влаги, заполненной инертным газом.

Еще одна проблема, относящаяся к композиции, заключается в том, что растворимость и стабильность основания значительно меньше, чем соли с соляной кислотой. Этот факт подтверждается следующей таблицей.

Величина pH	Растворимость основания прасугреля г/100 мл	Растворимость HCl прасугреля г/100 мл
pH 1	2,8	7,8
pH 4,5	0,0035	0,032
pH 6,8	0,001	0,007
Вода	0,0009	нет данных

Из вышеприведенной таблицы можно видеть, что растворимость соли прасугреля с соляной кислотой гораздо выше, чем основания прасугреля даже в диапазоне pH от 4,5 до 6,8.

В соответствии с EP 2100610 растворимость прасугреля улучшается путем добавления ЛНРС (низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы). В соответствии с EP 2100608 таблетки получают путем измельчения в присутствии НРС (гидроксипропилцеллюлозы), кроскармеллозы и лактозы и последующего прессования; растворение значительно улучшается при увеличении длительности измельчения. Примеры обеих заявок на патенты относятся к получению фармацевтических композиций, содержащих хлоргидрат прасугреля.

Из регистрационного файла автора изобретения известно, что в содержащей прасугрель композиции автора изобретения [таблетки Effient 5 и 10 мг] во время хранения из соли хлоргидрата высвобождается основание прасугреля. Следовательно, при введении вместе с ингибиторами протонного насоса во время хранения биологическая доступность таблетки [максимальный уровень в крови, величина C_{max}] значительно уменьшается в зависимости от содержания основания прасугреля. Последнее происходит в результате того, что растворимость основания, образующегося в таблетке, значительно ниже, чем соли с соляной кислотой.

Сущность WO 2011/098536 представляет собой способ, в соответствии с которым микронизацию прасугреля осуществляют в специальных условиях. Основная особенность указанного способа заключается в том, что микронизацию осуществляют со смесью прасугреля и гидрофильного полимера, т.е. на стадии микронизации прасугрель и гидрофильный полимер представлены одновременно. В соответствии с этой публикацией международного патента используют следующие гидрофильные полимеры: гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, предпочтительно соль натрия или кальция, гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидон, сополимеры поливинилпирролидона, предпочтительно сополимеры, содержащие винилпирролидоновые и винилацетатные мономеры, полиоксипропиленалкиловый эфир, полиэтиленгликоль, соблок-полимеры этиленоксида и пропиленоксида, полиметакрилатные производные, поливиниловый спирт, поливиниловые производные и производные полиэтиленгликоля. Поскольку измельчаемая композиция состоит из двух компонентов, не гарантировано, продемонстрирует ли действующее начало однородное распределение в смеси. В случае неомогенной смеси нельзя принимать как данность, что смесь содержит предопределенное номинальное количество действующего начала, и препарат, в котором используется композиция, может не демонстрировать требуемый профиль растворимости.

В соответствии с заявкой на патент применяют влажное гранулирование. Тем не менее, последнее всегда сопровождается риском, когда используют действующие начала, чувствительные к влаге, такие

как прасугрель. В примерах публикации международной заявки на патент используют основание прасугрель и указан профиль растворимости. Тем не менее, для достижения подходящей биологической доступности полагают, что подходящая растворимость является необходимой, но не достаточной. Международная заявка на патент не содержит данных, относящихся к биологической доступности приготовляемых композиций.

Область техники

Из вышеизложенного ясно видно, что существует потребность в имеющих стабильное качество (немедленное высвобождение) таблетках, содержащих прасугрель, которые поддерживают свое растворение *in vitro* и профиль биологической доступности *in vivo* до конца срока годности.

Краткое описание изобретения

Неожиданно обнаружили, что растворимость основания прасугреля может быть значительно улучшена путем использования микронизированного основания прасугреля и системы вспомогательных агентов, которые являются строго гидрофильными и обеспечивают гидротропное окружение. Полученные таким образом таблетки могут представлять собой биоэквивалент имеющимся в продаже таблеткам, содержащим хлоргидрат прасугреля. В противоположность композициям, реально находящимся в продаже, растворимость и биологическая доступность композиции по настоящему изобретению не изменяется во время хранения, и ее действующее начало не может превращаться в менее растворимую форму.

Подробное описание изобретения

Само собой разумеется, что микронизация действующего начала также играет роль в улучшении растворимости основания прасугреля. Микронизация относится к общим знаниям специалистов в данной области техники. В процессе получения фармацевтической лекарственной формы по настоящему изобретению авторы изобретения также используют микронизацию. Измерения, выполненные авторами изобретения посредством Рамановской спектроскопии, демонстрируют, что микронизация также применяется при получении соли хлоргидрата прасугреля, т.е. при получении фармацевтической лекарственной формы авторов изобретения. Авторы изобретения обнаружили, что характеристический размер частиц действующего начала хлоргидрата прасугреля авторов изобретения составляет меньше 10 мкм. Таким образом, может быть сделано следующее заключение: неожиданное открытие настоящего изобретения, а именно то, что, несмотря на значительные различия между растворимостью основания и соли хлоргидрата, фармацевтическая лекарственная форма представляющая собой биоэквивалент лекарственной формы, содержащей соль хлоргидрат, может быть получена из основания прасугреля - причем указанное открытие должно быть приписано системе вспомогательных агентов по настоящему изобретению, демонстрирующей неожиданно сильное гидротропное действие, а не стадии микронизации.

Также обнаружено, что при использовании сильно гидрофильного вспомогательного агента, который обеспечивают гидротропное окружение, отсутствует необходимость в измельчении основания прасугреля в качестве действующего начала вместе с гидрофильными полимерами, таким образом, давая возможность для точного контроля/обеспечения качества распределения размеров частиц действующего начала. В противоположность идее WO 2011/098536 получают стабильный продукт, обладающий подходящей биологической доступностью. Таким образом, неожиданно было обнаружено, что основание прасугреля само по себе остается стабильным даже в течение периода хранения 6 месяцев.

Результаты тестирования стабильности		Период хранения	Исходное значение	1 месяц	2 месяц	3 месяц	6 месяц
Условия хранения		Условия хранения	Условия хранения	Условия хранения	Условия хранения	Условия хранения	Условия хранения
Родственные вещества в соответствии с ВЭЖХ	Диацетильная примесь НБЧ (не более чем) 0,50%	25±2°C 60±5% ОВ (относительной)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

(Высокоэффективная жидкостная хроматография) (%)		влажности)					
		40±2°C	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
		75±5% ОВ					
	Любая идентифицируемая примесь НБЧ 0,15% каждой	25±2°C	<0,05	0,05	0,07	<0,05	<0,05
		60±5% ОВ					
	Любая идентифицируемая примесь НБЧ 0,10%	40±2°C	<0,05	<0,05	0,05	<0,05	<0,05
		75±5% ОВ					
	Сумма примесей НБЧ 0,50%	25±2°C	<0,05	0,05	0,07	<0,05	<0,05
		60±5% ОВ					
		40±2°C	<0,05	<0,05	0,05	<0,05	<0,05
		75±5% ОВ					

Также неожиданно было обнаружено, что, несмотря на очень сложную обрабатываемость микронизированного прасугреля, хорошее качество таблеток может быть достигнуто путем использования гранулирования носителя без действующего начала. Это гранулирование носителя осуществляют путем влажного гранулирования с использованием воды в качестве растворителя, и микронизированный прасугрель подвергают сухому смешиванию с этим гранулятом носителя в качестве внешней фазы.

Как хорошо известно, в области техники, действующие начала, которые очень трудно обрабатывать, должны быть гранулированы при помощи способов влажного или сухого гранулирования. В этих способах действующее начало представляет собой один из компонентов, которые подвергают процессу гранулирования.

Неожиданно обнаружили, что тщательно составленный гранулят носителя способен обеспечить хорошую прессуемость, достаточную гомогенность и надлежащую скорость растворения микронизированного основания прасугреля.

В соответствии с этой специальной технологией основание прасугреля не участвует в процессе влажного гранулирования, следовательно, не страдает от каких-либо связанных с процессом действий, которые могли бы привести к деградации.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что профили растворимости таблеток прасугреля по настоящему изобретению не изменяются в течение шестимесячного периода при использовании следующих отличающихся тестов стабильности:

	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	45 мин
6 месяцев 25°C/60% ОВ	67%	76%	82%	88%	92%
6 месяцев 30°C/65% ОВ	64%	74%	79%	86%	91%
6 месяцев 40°C/75% ОВ	67%	76%	82%	88%	92%

Эти результаты также представлены на фиг. 3.

При сравнении результатов для тестируемой таблетки прасугреля, представленными на фиг. 2, с результатами, представленными на фиг. 3, оказалось, что авторы изобретения достигли своей цели, а именно разработки стабильной композиции таблетки, которая сохраняет свой профиль растворимости в течение своего срока хранения.

В соответствии с настоящим изобретением может быть использован строго гидрофильный вспомогательный агент, обеспечивающий гидротропное окружение, выбранный из крахмала и его производных, например картофельного крахмала, пшеничного крахмала, кукурузного крахмала, рисового крахмала, крахмала тапиоки и т.д., или его прежелатинизированных форм, других производных крахмала, которые химически модифицированы, или полусинтетических крахмалов, например крахмал гликолятов, например натрия крахмал гликолята.

Существуют два типа натрия крахмал гликолята в соответствии с USP32-NF27, т.е. тип А и тип В, которые отличаются тем, что натрия крахмал гликолят представляет собой натриевую соль карбоксиметилового эфира крахмала или перекрестно-связанного карбоксиметилового эфира крахмала.

Прежелатинизированный крахмал представляет собой крахмал, который химически и/или механически обработан для разрушения всех или части крахмальных гранул. В продаже имеется как полностью, так и частично прежелатинизированные сорта. Частичная прежелатинизация приводит к тому, что крахмал становится жидкотекучим и непосредственно прессуемым. Полная прежелатинизация позволяет получить растворимый в холодной воде крахмал, который может быть использован в качестве связываю-

шего вещества для влажного гранулирования.

Как правило, прежелатинизированный крахмал содержит 5% свободной амилозы, 15% свободного амилопектина и 80% немодифицированного крахмала. Обычно полностью прежелатинизированный крахмал содержит 20-30% амилозы, и оставшееся количество амилопектина, которые находятся в приблизительно том же самом отношении (1:3), как для частично прежелатинизированной формы.

В соответствии с настоящим изобретением предложены твердые фармацевтические лекарственные формы, включающие основание прасугреля, которые содержат дополнительно к основанию прасугреля крахмал или производное крахмала и по меньшей мере один дополнительный вспомогательный агент. В соответствии с предпочтительным воплощением настоящего изобретения лекарственная форма содержит крахмал, а именно прежелатинизированный крахмал, и в качестве производного крахмала натрия крахмал гликолят. В качестве еще одного вспомогательного агента могут быть использованы наполнители, возможно адгезивные вещества, разрыхлители и/или скользящие вещества. В качестве наполнителя могут быть использованы нерастворимые в воде или водорастворимые полимеры, например целлюлоза или производные целлюлозы, сахара или производные сахаров, например лактозы, глюкозы, маннита и т.п. В качестве разрыхлителя может быть использован любой обычный продукт, используемый в фармацевтической промышленности, например кросповидон, кроскармеллоза или ее соли, предпочтительно натриевая кроскармеллоза. В качестве связывающих веществ могут быть использованы обычные продукты, используемые в фармацевтической промышленности, например поливинилпирролидон или НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза). В качестве скользящего вещества предпочтительно может быть использован стеарилфумарат натрия. Стеарилфумарат натрия оказался особенно благоприятным, поскольку не ингибирует растворимость действующего начала в противоположность обычно используемому стеарату магния. В качестве смазывающего вещества может быть использован коллоидный диоксид кремния. Обнаружили, что основание прасугреля сложно таблетировать. Путем добавления коллоидного диоксида кремния таблетуемость может быть неожиданно улучшена.

В соответствии с предпочтительным воплощением настоящего изобретения предложены твердые фармацевтические лекарственные формы в форме таблеток.

В соответствии с еще более благоприятным воплощением настоящего изобретения предложены покрытые таблетки, в частности покрытые водорастворимым покрывающим агентом.

В соответствии с особенно предпочтительным воплощением настоящего изобретения предложены таблетки, содержащие 2-5%, предпочтительно 2-4% микронизированного основания прасугреля, 40-80%, предпочтительно 60-80% наполнителя, 2-20%, предпочтительно 5-10% связывающего вещества, 2-20%, предпочтительно 5-10% разрыхлителя, 5-20% крахмала или производного крахмала, предпочтительно 1-3% скользящего агента и, возможно, 0,1-2% скользящего вещества.

В соответствии с наиболее предпочтительным воплощением настоящего изобретения предложены таблетки, содержащие 2-5%, предпочтительно 2-4% микронизированного основания прасугреля, 40-80%, предпочтительно 60-80% микрокристаллической целлюлозы, 2-20%, предпочтительно 5-10% гипромеллозы, 2-20%, предпочтительно 5-10 мас.% натриевой соли кроскармеллозы, 5-20% прежелатинизированного крахмала, 1-3% стеарилфумарата натрия и возможно 0,1-2% коллоидного диоксида кремния.

В соответствии с еще одним предпочтительным воплощением настоящего изобретения предложены таблетки, состоящие из 2-5%, предпочтительно 2-4% микронизированного основания прасугреля, 40-80%, предпочтительно 60-80% микрокристаллической целлюлозы, 2-20%, предпочтительно 5-10% гипромеллозы, 2-20%, предпочтительно 5-10 мас.% натриевой соли кроскармеллозы, 5-20% прежелатинизированного крахмала, 1-3% стеарилсульфата натрия.

В соответствии с еще одним предпочтительным воплощением настоящего изобретения предложены таблетки, состоящие из 2-5%, предпочтительно 2-4% микронизированного основания прасугреля, 40-80%, предпочтительно 60-80% микрокристаллической целлюлозы, 2-20%, предпочтительно 5-10% гипромеллозы, 2-20%, предпочтительно 5-10 мас.% натриевой соли кроскармеллозы, 5-20% прежелатинизированного крахмала, 1-3% стеарилсульфата натрия и 0,1-2% коллоидного диоксида кремния.

В одном из воплощений фармацевтические лекарственные формы по изобретению содержат только микронизированное основание прасугреля, и крахмал или производное крахмала в качестве обязательных ингредиентов. Тем не менее, в таких воплощениях лекарственная форма не содержит лаурилсульфат натрия и/или стеарат магния. Возможно, указанные воплощения также не содержат фумаровую кислоту. Возможно, что лекарственная форма содержит стеарилфумарат натрия или стеариновую кислоту. Кроме того, предпочтительно, микронизированное основание прасугреля не является комикронизированным с другими ингредиентами, например крахмалом.

В еще одном воплощении изобретения некоторые ингредиенты могут быть исключены: поверхностно-активные вещества; маннит, лактоза и т.п.; регуляторы pH, например органические кислоты, и также лаурилсульфат натрия и/или стеарат магния.

Кроме того, также могут быть использованы несколько особенностей способов, например все виды не содержащих разрыхлителей способов, таких как компактирование или сухое гранулирование, непосредственное прессование, технологии плавления, например раскрытые в WO 2010/094471, где такие способы широко используются.

В еще одном воплощении основание прасугреля является микронизированным без каких-либо других ингредиентов, т.е. основание прасугреля является не комикронизированным, например с крахмалом или целлюлозой и т.д. Совместное измельчение может приводить к непредвиденным различиям и негомогенности в измельчаемой продуктовой смеси, приводящим к качественным различиям в конечном измельченном продукте (вследствие утраты одного из ингредиентов во время совместного измельчения). Последнее затем может приводить к проблемам с качеством, поскольку различные материалы приводят к различным потерям. Таким образом, невозможно предсказать точную композицию совместно измельченного материала и отсутствует возможность предсказать ее растворение. Неожиданно, в соответствии с предпочтительным воплощением настоящего изобретения отсутствует необходимость в совместном измельчении с любым типом эксципиентов.

В еще одном воплощении изобретения основание прасугреля, тем не менее, не микронизировано.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения, предложен способ получения содержащих основание прасугреля твердых фармацевтических лекарственных форм, при котором гранулируют компоненты внутренней фазы, часть или все количество наполнителя и крахмал или производное крахмала с водным раствором связывающего вещества, сушат полученные гранулы, смешивают сухие гранулы с компонентами внешней фазы, микронизируют основание прасугреля, оставшуюся часть наполнителя, разрыхлители и скользящие вещества, гомогенизируют смесь и при желании прессуют в таблетки или заполняют в капсулы. Таблетки могут быть, возможно, покрытыми.

В предпочтительном воплощении получения крахмал или производное крахмала диспергируют/растворяют в связывающем веществе/гранулирующем растворе. В более предпочтительном воплощении крахмал растворяют/диспергируют в очищенной воде вместе с гипромеллозой, например как описано в примере 2. Указанный раствор затем распыляют на охлажденную микрокристаллическую целлюлозу и гипромеллозу, которую затем сушат с получением гранул. Гранулы затем вносят вместе с дополнительными ингредиентами, т.е. микронизированным прасугрелем, который микронизируют без каких-либо дополнительных ингредиентов, и с стеарилфумаратом натрия или стеариновой кислотой, и другими возможными ингредиентами, например приведенными в примере 2.

В соответствии с настоящим изобретением частицы микронизированного основания прасугреля составляют меньше 10 мкм, предпочтительно 2-6 мкм, более предпочтительно 3-5 мкм.

Конкретней, гранулирующий раствор, содержащий 2-20% гипромеллозы в очищенной воде, распыляют на охлажденную микрокристаллическую целлюлозу и прежелатинизированный крахмал, затем влажное вещество сушат, таким образом полученные высушенные гранулы смешивают с гомогенизированной смесью микрокристаллической целлюлозы, натриевой кроскармеллозы и микронизированного основания прасугреля и возможно коллоидного диоксида кремния. Полученную смесь гомогенизируют, просеивают и затем таблетуют. Полученные таким образом таблетки покрывают в аппарате для нанесения оболочки 10-40% смесью соединения, образующего оболочку, предпочтительно Опадрай Белый, с очищенной водой, затем полученные покрытые таблетки сушат. В предпочтительном случае 50-90% микрокристаллической целлюлозы используют для получения гранул (внутренняя фаза).

Содержащую прасугрель фармацевтическую лекарственную форму по настоящему изобретению обычно вводят в комбинации с аспирином для предупреждения атеротромботических явлений у пациентов, страдающих от острого коронарного синдрома, которых подвергают чрескожному коронарному вмешательству. Острый коронарный синдром представляет собой группу заболеваний, включающую нестабильную стенокардию/серьезный тип грудной боли и сердечный приступ. Чрескожное коронарное вмешательство представляет собой тип хирургии, который приводит к проницаемости закупоренной/сжатой коронарной артерии/сосудов сердца.

В заключение, без ограничения изобретения последнее относится к следующим предпочтительным аспектам в любой комбинации указанных аспектов.

В 1-м аспекте изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме, содержащей гранулированную внутреннюю фазу, содержащую микрокристаллическую целлюлозу и крахмал или производное крахмала, выбранное из прежелатинизированного крахмала и полусинтетического крахмала, в количестве 5-20 мас.% от массы лекарственной формы,

внешнюю фазу, содержащую микронизированное основание прасугреля в количестве 2-5 мас.% от массы лекарственной формы и стеарилфумарат натрия.

Во 2-м аспекте изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме, где крахмал или производное крахмала представляет собой прежелатинизированный крахмал.

В 3-м аспекте изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме, где основание прасугреля является микронизированным предпочтительно без применения каких-либо добавок.

В 4-м аспекте изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме, где лекарственная форма представлена в форме таблеток.

В 5-м аспекте изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме в таблетированной форме, где таблетка имеет твердость от 50 до 150, как определяют при помощи (Pharmatron hardness tester, аппарат для тестирования твердости) или (в соответствии с указаниями, изложенными FDA (Food and Drug Administration, управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикамен-

тов)/Европейским агентством по лекарственным средствам), и/или таблетка обладает прочностью при истирании, составляющей максимально 0,30%, определенной при помощи (Pharmatron FR friability tester, аппарат для тестирования прочности на истирание) или (в соответствии с указаниями, изложенными FDA/Европейским агентством по лекарственным средствам), и/или таблетка обладает средним временем распадаемости в воде меньше 3 мин, определенным при помощи (Pharmatron DTG disintegration tester, аппарат для тестирования распадаемости) или (в соответствии с указаниями, изложенными FDA/Европейским агентством по лекарственным средствам) и средней скоростью растворения в 900 мл, 0,05 М цитратного/фосфатного буфера, pH $4,00 \pm 0,05$ больше 80% в течение 30 мин, определенной при помощи (Pharmatron DIS 8000 dissolution tester, аппарат для тестирования растворимости) или (в соответствии с указаниями, изложенными FDA/Европейским агентством по лекарственным средствам), и/или таблетка сохраняет по меньшей мере 90% активности, определенной при помощи указаний FDA/Европейского агентства по лекарственным средствам, через 60 суток после изготовления в условиях окружающей среды.

В 6-м аспекте изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме, не содержащей поверхностно-активных веществ или регуляторов pH.

В 7-м аспекте изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме, не содержащей маннит, лактозу, органические кислоты, стеарат магния, HCL, гидросульфат, лаурилсульфат натрия, ксилит или фумаровую кислоту.

В 8-м аспекте изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме, где крахмал не представляет собой натрий крахмал гликолят.

В 9-м аспекте изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме, по существу не содержащей соль прасугреля.

В 10-м аспекте изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме, где крахмал составляет 5-20 мас.% от массы всей лекарственной формы.

В 11-м аспекте изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме, где стеарилфумарат натрия или стеариновая кислота составляет 1-3 мас.% от массы всей лекарственной формы.

В 12-м аспекте изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме, где размер частиц микронизированного основания прасугреля составляет меньше 10 мкм, предпочтительно 2-6 мкм, более предпочтительно 3-5 мкм.

В 13-м аспекте изобретение относится к способу лечения атеротромботических явлений у пациентов, страдающих от острого коронарного синдрома, при котором пациентов подвергают чрескожному коронарному вмешательству, причем в указанном способе: вводят эффективное количество лекарственной формы, включающей раскрытую здесь фармацевтическую лекарственную форму субъекту, нуждающемуся в таком введении. Возможно в комбинации с аспирином.

В 14-м аспекте изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме, полученной при помощи способа, при котором: гранулируют микрокристаллическую целлюлозу и крахмал или производное крахмала, выбранное из прежелатинизированного крахмала и полусинтетического крахмала, в количестве 5-20 мас.% от массы твердой лекарственной формы, с раствором, содержащим гипромеллозу, сушат полученные таким образом гранулы, и смешивают сухие гранулы со смесью микрокристаллической целлюлозы, основанием прасугреля размером меньше чем 10 мкм в количестве 2-5 мас.% от массы твердой лекарственной формы и стеарилфумаратом натрия, и возможно коллоидным диоксидом кремния, затем прессуют полученную смесь в таблетки или заполняют ею капсулы.

В 15-м аспекте изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме, где получающуюся в результате смесь, например из аспекта 14, прессуют в таблетки.

Дополнительную подробную информацию о настоящем изобретении можно обнаружить в следующих примерах, которые не ограничивают объем защиты.

Пример 1.

Таблетки, содержащие прасугрель.

А. Композиция.

Соединение		Таблетка прасугреля с пленочной оболочкой 5 мг	Таблетка прасугреля с пленочной оболочкой 10 мг
Ядро таблетки	Микронизированное основание прасугреля (Прасугрель)	5,00 мг	10,00 мг
	Ac-Di-Sol DS 711 (Натриевая кроскармеллоза)	20,00 мг	40,00 мг
	Микрокристаллическая целлюлоза PH 113 (целлюлоза, микрокристаллическая)	16,00 мг	32,00 мг
	Микрокристаллическая целлюлоза PH 101 FMC (целлюлоза, микрокристаллическая)	125,00 мг	250,00 мг
	Гипромеллоза 2010, 6 CP (гипромеллоза)	10,00 мг	20,00 мг
	Кукурузный крахмал 1500 (крахмал, прежелатинизированный)	20,00 мг	40,00 мг
	Стеарилфумарат натрия	4,00 мг	8,00 мг
	Ядро таблетки	200,00 мг	400,00 мг
Пленочная оболочка	Опадрай II. 33G28523 белый	6,00 мг	12,00 мг
	Таблетка, покрытая пленочной оболочкой	206,00 мг	412,00 мг

Композиция оболочки Опадрай II 33G28523 белый.

Композиция Опадрай II 33G28523 белый:

Гипромеллоза	40,00%
Диоксид титана	25,00%
Моногидрат лактозы	21,00%
Макрогол 3350	8,00%
Триацетат глицерина	6,00%

Б. Краткое описание способа получения.

1. Гранулирование.

Получение гранулирующей жидкости.

Компонент	Количество (г)
Гипромеллоза 2910 6 cP	100,0 г
Очищенная вода	1172,0 г

Композиция внутренней фазы.

Компонент	Количество (г)
Микрокристаллическая целлюлоза	1250 г
Крахмал 1500	200 г

Сначала готовят гранулирующий раствор. Гипромеллозу растворяют в очищенной воде при перемешивании. В аппарате Glatt GPCG 3.1 раствор гипромеллозы распыляют на псевдооживленную микрокристаллическую целлюлозу и крахмал 1500. Влажное вещество затем сушат/потеря при сушке составляет 2-2,2%, измеренная при 90°C через 10 мин.

Скорость добавления гранулирующего раствора: приблизительно 50 г/мин.

Температура подаваемого воздуха: 60°C во время гранулирования, 75°C во время сушки.

Изготавливаемых гранул партии по 500 г каждая используют для получения следующей гомо-

генизируемой смеси.

2. Гомогенизация.

Соединение		%	г
Микронизированное основание прасугреля		2,50%	16,13 г
Ac-Di-Sol DS 711 (Натриевая кроскармеллоза)		10,00%	64,52 г
Микрокристаллическая целлюлоза PH 113 FMC		8,00%	51,62 г
Гранулы	Микрокристаллическая целлюлоза PH 101	62,50%	500,00 г
	Гипромеллоза 2910. 6CP	5,00%	
	Кукурузный крахмал 1500	10,00%	
Стеарилфумарат натрия		2,00%	12,90 г
Сумма:		100,00%	645,2 г

51,62 г Avicel PH 113 вручную гомогенизируют с 16,13 г микронизированного основания прасугреля и затем с 64,52 г Ac-Di-Sol (натриевая кроскармеллоза). Порошкообразную смесь вручную просеивают через сито 0,5 мм.

К порошкообразной смеси добавляют 500 г гранул и смесь гомогенизируют в смесителе Pharmatech MB 30 при 17 об/мин в течение 8 мин.

12,90 Pruv (стеарилфумарат натрия) вручную гомогенизируют с небольшой порцией порошкообразной смеси, после чего смесь просеивают вручную через сито 0,5 мм. Окончательную гомогенизацию осуществляют в смесителе MB 30 при 17 об/мин в течение 2 мин.

Таблетирование осуществляют во вращающемся таблетирующем аппарате Korsch XM 12.

Параметры таблетки.

Прасугрель 5 мг: масса таблетки 200 мг, двояковыпуклая форма диаметром 9 мм.

Прасугрель 10 мг: масса таблетки 400 мг, двояковыпуклая форма диаметром 11 мм.

Пленочная оболочка.

Получение покрывающей дисперсии.

Компонент	Количество
Опадрай II 33G28523 белый	25,0 г
Очищенная вода	100,0 г

Опадрай II 33G28523 белый добавляют небольшими порциями при перемешивании к очищенной воде. Систему перемешивают в течение 45 мин, после чего ее просеивают через сито 0,5 мм. 500 г ядра таблетки покрывают в аппарате для нанесения пленочной оболочки Lodige LHC 30. Прирост массы ядер составил 6 мг/ядро таблетки для таблеток 5 мг и 12 мг/ядро таблетки для таблеток 10 мг соответственно.

Параметры нанесения оболочки

Температура подаваемого воздуха	55-65°C
Скорость добавления	5-7 г/мин
Температура выходящего воздуха	40-45°C
Давление распыляющего воздуха	2,5 бар (250 кПа)
Скорость вращения барабана во время нанесения оболочки	14 об /мин
Давление в барабане во время нагревания/сушки	3 об /мин
Сушка	10 минут/40°C

Пример 2.

Таблетки, содержащие прасугрель.

А. Композиция.

Соединение		Таблетка прасугреля с пленочной оболочкой 5 мг	Таблетка прасугреля с пленочной оболочкой 10 мг
Ядро таблетки	Микронизированное основание прасугреля (Прасугрель)	5,00 мг	10,00 мг
	Ac-Di-Sol DS 711 (Натриевая кроскармеллоза)	20,00 мг	40,00 мг
	Микрокристаллическая целлюлоза PH 113 (целлюлоза, микрокристаллическая)	16,00 мг	32,00 мг
	Микрокристаллическая целлюлоза PH 101 FMC (целлюлоза, микрокристаллическая)	125,00 мг	250,00 мг
	Гипромеллоза 2010, 6 cP (гипромеллоза)	10,00 мг	20,00 мг
	Кукурузный крахмал 1500 (крахмал, прежелатинизированный)	20,00 мг	40,00 мг
	Стеарилфумарат натрия	4,00 мг	8,00 мг
	Ядро таблетки	200,00 мг	400,00 мг
	Пленочная	Опадрай II. 33G28523	6,00 мг
оболочка	белый		
	Таблетка, покрытая пленочной оболочкой	206,00 мг	412,00 мг

Композиция оболочки Опадрай II 33G28523 белый.

Композиция Опадрай II 33G28523 белый:

Гипромеллоза	40,00%
Диоксид титана	25,00%
Моногидрат лактозы	21,00%
Макрогол 3350	8,00%
Триацетат глицерина	6,00%

Б. Краткое описание способа изготовления.

І. Гранулирование.

Получение гранулирующей жидкости.

Компонент	Количество (г)
Гипромеллоза 2910 6 cP	40,0 г
Крахмал 1500	200,0 г
Очищенная вода	1360,0 г

Композиция внутренней фазы.

Компонент	Количество (г)
Микрокристаллическая целлюлоза	1250,0 г
Гипромеллоза 2910 6CP	60,0 г

Сначала готовят гранулирующий раствор. Гипромеллозу и крахмал 1500 диспергируют в очищенной воде при перемешивании. В аппарате Glatt GPCG 3.1 гранулирующую жидкость распыляют на псевдооживленную микрокристаллическую целлюлозу и гипромеллозу. Влажное вещество затем сушат/потеря при сушке составляет 2-2,2%, измеренная при 90°C через 10 мин.

Скорость добавления гранулирующего раствора: приблизительно 50 г/мин.

Температура подаваемого воздуха: 60°C во время гранулирования, 75°C во время сушки.
Из приготавливаемых гранул партии по 500 г каждая используют для получения следующей гомогенизируемой смеси.

2. Гомогенизация.

Соединение		%	г
Микронизированное основание прасугреля		2,50%	16,13 г
Ac-Di-Sol DS 711		10,00%	64,52 г
Микрокристаллическая целлюлоза PH 113 FMC		8,00%	51,62 г
Гранулы	Микрокристаллическая целлюлоза PH 101	62,50%	500,00 г
	Гипромеллоза 2910. 6 cP	5,00%	
	Кукурузный крахмал 1500	10,00%	
Стеарилфумарат натрия		2,00%	12,90 г
Сумма		100,00%	645,2 г

51,62 г Avicel PH 113 вручную гомогенизируют с 16,13 г микронизированного основания прасугреля и затем с 64,52 г Ac-Di-Sol. Порошкообразную смесь вручную просеивают через сито 0,5 мм.

К порошкообразной смеси добавляют 500 г гранул, и смесь гомогенизируют в смесителе Pharmatech MB 30 при 17 об/мин в течение 8 мин.

12,90 Pruv (стеарилфумарат натрия) вручную гомогенизируют с небольшой порцией порошкообразной смеси, после чего смесь просеивают вручную через сито 0,5 мм. Окончательную гомогенизацию осуществляют в смесителе MB 30 при 17 об/мин в течение 2 мин.

Таблетирование осуществляют во вращающемся таблетирующем аппарате Korsch XM 12.

Параметры таблетки:

Прасугрель 5 мг: масса таблетки 200 мг, двояковыпуклая форма диаметром 9 мм.

Прасугрель 10 мг: масса таблетки 400 мг, двояковыпуклая форма диаметром 11 мм.

3. Пленочная оболочка.

Получение покрывающей дисперсии.

Компонент	Количество (г)
Опадрай II 33G28523 белый	25,0 г
Очищенная вода	100,0 г

Опадрай II 33G28523 белый добавляют небольшими порциями при перемешивании к очищенной воде. Систему перемешивают в течение 45 мин, после чего ее просеивают через сито 0,5 мм. 500 г ядра таблетки покрывают в аппарате для нанесения пленочной оболочки Lodige LHC 30 type. Прирост массы ядер составил 6 мг/ядро таблетки (для таблеток 5 мг) и 12 мг/ядро таблетки (для таблеток 10 мг), соответственно.

Параметры нанесения оболочки.

Температура подаваемого воздуха	55-65°C
Скорость добавления	5-7 г/минуту
Температура выходящего воздуха	40-45°C
Давление распыляющего воздуха	2,5 бар (250 кПа)
Частота вращения барабана во время нанесения оболочки	14 об./минуту
Давление в барабане во время нагревания/сушки	3 об./минуту
Сушка	10 минут/40°C

Данные для графика растворения содержащей основание прасугреля композиции в соответствии с примером представлены на фиг. 2:

Пример 3.

Осуществляли в соответствии с предшествующим примером за исключением того, что во внешнюю фазу таблетки дополнительно добавляли коллоидный диоксид кремния.

Композиция ядра таблетки.

Компонент		Интервал
Ядро таблетки	Микронизированное основание прасургеля (Прасургель)	2,50%
	Ac-Di-Sol DS 711 (Натриевая кроскармеллоза)	5,00%
	Целлюлоза, микрокристаллическая PH 102	63,80%
	Целлюлоза, микрокристаллическая PH 113 FMC	11,50%
	Гипромеллоза 2910, 6 cP	5,00%
	Кукурузный крахмал Sta-RX 1500 (Крахмал, прежелатинизированный)	10,00%
	Стеарилфумарат натрия	2,00%
	Aerosil R972	0,20%

Пример 4.

Данные для графика растворения содержащей основание прасургеля композиции в соответствии с примером 1.

Условия для графика растворения (фиг. 1).

Тест осуществляли в 900 мл не содержащего лаурилсульфат натрия цитратного буфера с pH 4, с использованием лопастного перемешивателя при 75 об/мин.

		5	15	30	45	60	75	90
Тестируемая таблетка, содержащая 10 мг основания прасургеля	Прасургель	36,30	81,19	88,56	90,13	89,71	88,96	87,51
	Производное десацетила	0,07	1,29	3,14	4,77	6,70	8,32	10,46
	Сумма	36,37	82,48	91,70	94,90	96,40	97,29	97,96
	Базовое SD (стандартное отклонение)	5,15	0,90	0,72	0,75	0,90	0,93	1,03
	RSD[%]	14,17	1,09	0,78	0,79	0,93	0,96	1,05
Effient 10 мг A803532A	Прасургель	59,70	78,40	84,30	85,20	84,90	83,90	83,10
	Производное десацетила	1,10	2,60	4,40	6,60	8,40	10,50	12,60
	Сумма	60,80	81,00	88,80	91,80	93,30	94,40	95,70
	SD	1,17	1,27	1,52	1,53	1,72	1,70	1,78
	RSD[%]	1,92	1,57	1,71	1,67	1,84	1,80	1,86

Пример 5.

Проверка биологической доступности композиции в соответствии с примером 1 вместе с лечением лансоприазолом.

Биоэквивалентность таблеток прасургеля 10 мг в соответствии с примером 1 и таблеток Effient™ 10 мг (Eli Lilly and Company, USA) после введения дозы 30 мг изучали в перекрестном исследовании с разовой дозой, двумя периодами, двумя лечениями, двумя последовательностями над здоровыми субъектами, принимающими лансоприазол в течение по меньшей мере 1 недели в состоянии натощак. Тридцать здоровых не курящих добровольцев мужчин случайным образом распределялись в группы с последовательностями лечения и получали введение двух отдельных разовых доз по 30 мг (3×10 мг таблеток) исследуемых лекарственных веществ после 7-суточного лечения лансоприазолом в соответствии с рандомизированной схемой. Субъекты голодали в течение ночи в течение по меньшей мере 10 ч до введения прасургеля. Образцы крови отбирали до введения прасургеля и через 0,17, 0,33, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12 и 24 ч после введения прасургеля. Образцы анализировали в отношении основного не активного метаболита (R-95913) и основного активного метаболита прасургеля (R-138727) при помощи валидированного способа ВЭЖХ-МС/МС (высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией), и рассчитывали следующие фармакокинетические параметры: C_{max} (максимальная концентрация), AUC_T (площадь под кривой зависимости концентрации от времени), AUC_{∞} , $AUC_{T/\infty}$, K_{el} и $T_{1/2el}$.

Статистический анализ биоэквивалентности основан на параметрической модели ANOVA (дисперсионный анализ) и двухстороннем 90% доверительном интервале отношения геометрических средних

значений для подвергнутых превращению C_{\max} , AUC_T и AUC_{∞} .

Заключение о биоэквивалентности делалось в том случае, если 90% доверительные интервалы для геометрических средних значений отношения подвергнутых превращению C_{\max} , AUC_T и AUC_{∞} для тестируемой композиции/референтной композиции, находились в приемлемом диапазоне от 80,00 до 125,00% для основного неактивного метаболита (R-95913) прасугреля. Статистический анализ для активного метаболита прасугреля (R-138727) осуществляли для задач поддержки.

Результаты, приведенные в табл. 1 и 2 ниже, свидетельствуют о том, что отношение геометрических средних значений для тестируемой и референтной композиции и соответствующий 90% доверительный интервал для C_{\max} , AUC_T и AUC_{∞} находились в пределах приемлемого диапазона, составляющего от 80,00 до 125,00% для R-95913 и R-138727.

Таблица 1

Статистическое сравнение относительной биологической доступности R-95913 между тестируемой (Т) и референтной (R) композициями

Параметр	С.В. (%) для субъекта а	Геометрические средние*		Отношение Т/Р (%)	90% доверительные пределы (%)	
		Тестируемая композиция	Референтная композиция		Нижний	Верхний
C_{\max}	23,4	64,398	68,238	94,37	85,26	104,46
AUC_T	13,3	184,807	188,328	98,13	92,58	104,02
AUC_{∞}	13,3	195,887	201,992	96,98	91,48	102,80

* Единицы представляют собой нг/мл для C_{\max} и н.ч/мл для AUC_T и AUC_{∞} .

Таблица 2

Статистическое сравнение относительной биологической доступности R-138727 между тестируемой (Т) и референтной (R) композициями

Параметр	С.В. (%) для субъекта а	Геометрические средние*		Отношение Т/Р (%)	90% доверительные пределы (%)	
		Тестируемая композиция	Референтная композиция		Нижний	Верхний
C_{\max}	37,1	82,974	83,015	99,95	85,37	117,02
AUC_T	13,0	136,178	135,809	100,27	94,71	106,15
AUC_{∞}	13,3	139,838	139,927	99,94	94,30	105,91

* Единицы представляют собой нг/мл для C_{\max} и н.ч/мл для AUC_T и AUC_{∞} .

Введение с ингибитором протонной помпы лансоприазолом композиции прасугреля в соответствии с примером 1, содержащее основание прасугреля, и композиции Effient™ было биоэквивалентным в условиях натощак, основанных на основном неактивном метаболите (R-95913) и основном активном метаболите (R-138727).

Пример 6.

Проверка биологической доступности композиции в соответствии с примером 1 в сытом состоянии.

Биоэквивалентность таблеток прасугреля 10 мг в соответствии с примером 1 и таблеток Effient™ 10 мг (Eli Lilly and Company, USA) после введения дозы 30 мг изучали в перекрестном исследовании с разовой дозой, двумя периодами, двумя лечениями, двумя последовательностями над здоровыми субъектами в сытом состоянии. Двадцать четыре здоровых не курящих добровольцев мужчин случайным образом распределялись в группы с последовательностями лечения и получали введение двух отдельных разовых доз по 30 мг (3×10 мг таблеток) исследуемых лекарственных веществ после 7-суточного лечения лансоприазолом в соответствии с рандомизированной схемой. После голодания в течение ночи в течение по меньшей мере 10 ч субъекты получали высококалорийный завтрак с высоким содержанием жиров за 30 мин до введения лекарства. Образцы крови отбирали до введения прасугреля и через 0,17, 0,33, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12 и 24 ч после введения прасугреля. Образцы анализировали в отношении основного не активного метаболита (R-95913) и основного активного метаболита прасугреля (R-138727), и рассчитывали следующие фармакокинетические параметры: C_{\max} , AUC_T , AUC_{∞} , $AUC_{T/\infty}$, K_{el} и $T_{1/2el}$.

Дисперсионный анализ.

Статистический анализ биоэквивалентности основан на параметрической модели ANOVA (дисперсионный анализ) и двухстороннем 90% доверительном интервале отношения геометрических средних значений для подвергнутых превращению C_{\max} , AUC_T и AUC_{∞} .

Заключение о биоэквивалентности делалось в том случае, если 90% доверительные интервалы для геометрических средних значений отношения подвергнутых превращению C_{\max} , AUC_T и AUC_{∞} для тестируемой композиции/референсной композиции, находились в приемлемом диапазоне от 80,00 до 125,00% для основного неактивного метаболита (R-95913) прасугреля. Статистический анализ для активного метаболита прасугреля (R-138727) осуществляли для задач поддержки.

Результаты, приведенные в табл. 3 и 4 ниже, свидетельствуют о том, что отношение геометрических средних значений и соответствующий 90% доверительный интервал для C_{\max} , AUC_T и AUC_{∞} находились в пределах приемлемого диапазона, составляющего от 80,00 до 125,00% для R-95913 и R-138727.

Таблица 3

Статистическое сравнение относительной биологической доступности R-95913 между тестируемой (Т) и референсной (R) композициями

Параметр	С.В. (%) для субъекта а	Геометрические средние*		Отношение Т/Р (%)	90% доверительные пределы (%)	
		Тестируемая композиция	Референсная композиция		Нижний	Верхний
C_{\max}	27,6	84,095	89,703	93,75	81,98	107,2
AUC_T	12,9	272,240	284,447	95,71	89,82	101,99
AUC_{∞}	12,6	283,388	296,153	95,69	89,91	101,84

* Единицы представляют собой нг/мл для C_{\max} и н.ч/мл для AUC_T и AUC_{∞} .

Таблица 4

Статистическое сравнение относительной биологической доступности R-138727 между тестируемой (Т) и референсной (R) композициями

Параметр	С.В. (%) для субъекта а	Геометрические средние*		Отношение Т/Р (%)	90% доверительные пределы (%)	
		Тестируемая композиция	Референсная композиция		Нижний	Верхний
C_{\max}	34,2	66,585	69,843	95,34	80,84	112,43
AUC_T	6,4	142,963	149,431	95,67	92,69	98,75
AUC_{∞}	6,4	146,990	153,439	95,80	92,80	98,90

* Единицы представляют собой нг/мл для C_{\max} и н.ч/мл для AUC_T и AUC_{∞} .

Композиция прасугреля в соответствии с примером 1, содержащая основание прасугреля, и композиция Effient™ были биоэквивалентны в сытом состоянии на основе как основного не активного метаболита (R-95913), так и основного активного метаболита (R-138727).

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 иллюстрирует график растворимости.

Фиг. 2 иллюстрирует график растворимости.

Фиг. 3 иллюстрирует график растворимости.

Без дополнительного усложнения полагают, что специалист в данной области техники с использованием предшествующего описания может использовать настоящее изобретение в его самой полной степени. Таким образом, предшествующие предпочтительные специфические воплощения следует рассматривать как исключительно иллюстративные, а не ограничивающие каким-либо образом оставшуюся часть описания.

Предшествующие примеры могут быть повторены с похожим успехом путем замены общих или специфически описанных реагентов и/или условий по изобретению на используемые в предшествующих примерах.

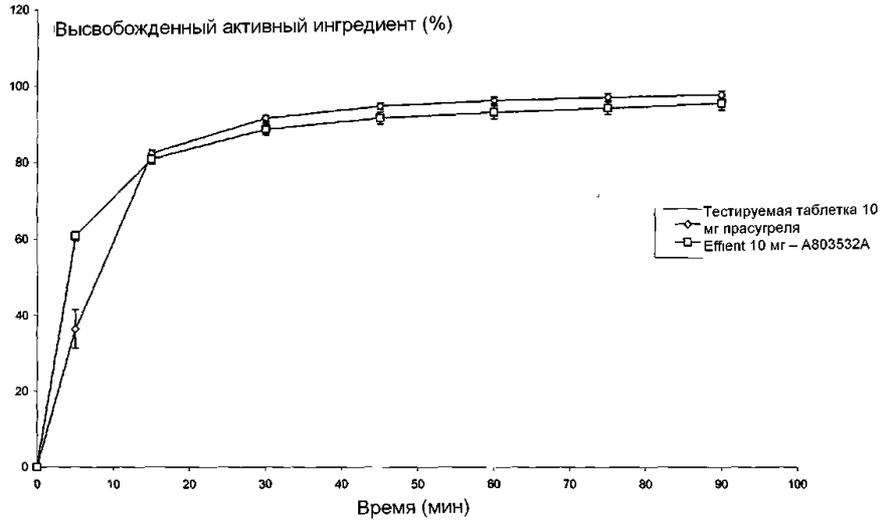
Из вышеприведенного описания специалист в данной области техники легко может вывести важные характеристики изобретения и, не отходя от сущности и объема изобретения, может осуществить различные изменения и модификации изобретения для его адаптации для различных применений и условий.

Полные описания всех заявок на изобретения, патентов и публикаций, цитированных здесь, вклю-

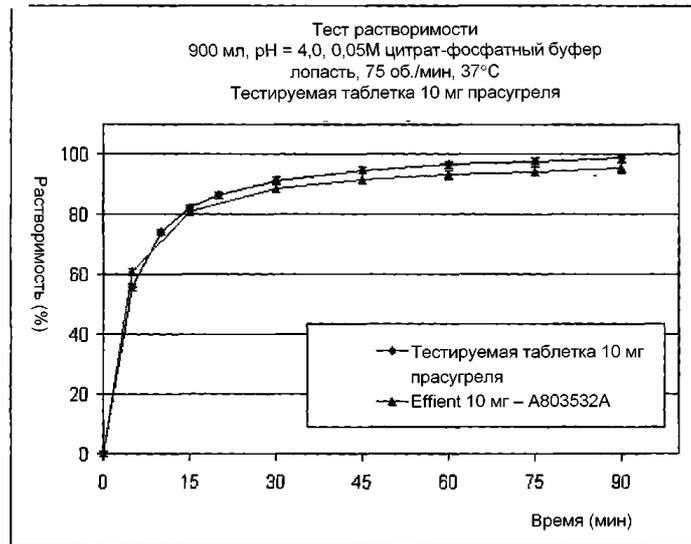
чены здесь путем ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

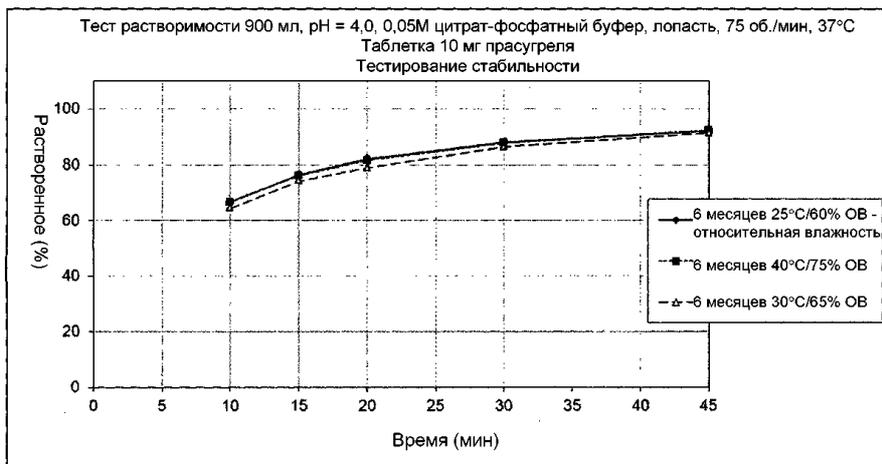
1. Фармацевтическая лекарственная форма, содержащая гранулированную внутреннюю фазу, содержащую микрокристаллическую целлюлозу и крахмал или производное крахмала, выбранное из прежелатинизированного крахмала и полусинтетического крахмала, в количестве 5-20 мас.% от массы лекарственной формы; внешнюю фазу, содержащую микронизированное основание прасугреля в количестве 2-5 мас.% от массы лекарственной формы и стеарилфумарат натрия.
2. Лекарственная форма по п.1, где размер частиц микронизированного основания прасугреля составляет меньше 10 мкм.
3. Лекарственная форма по п.1, где размер частиц микронизированного основания прасугреля составляет 2-6 мкм.
4. Лекарственная форма по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что лекарственная форма содержит 40-80 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 1-3 мас.% стеарилфумарата натрия и дополнительно содержит 2-20 мас.% гипромеллозы, 2-20 мас.% натриевой соли кроскармеллозы и, возможно, 1-3 мас.% коллоидного диоксида кремния.
5. Лекарственная форма по п.4, отличающаяся тем, что лекарственная форма содержит 60-80 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 5-10 мас.% гипромеллозы, 5-10 мас.% натриевой соли кроскармеллозы, 1-3 мас.% стеарилфумарата натрия и, возможно, 1-3 мас.% коллоидного диоксида кремния.
6. Лекарственная форма по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что лекарственная форма содержит 2-4 мас.% микронизированного основания прасугреля.
7. Лекарственная форма по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что в качестве полусинтетического крахмала содержит крахмал гликолят.
8. Лекарственная форма по любому из пп.1-7, представляющая собой таблетку.
9. Способ получения твердой лекарственной формы, при котором гранулируют микрокристаллическую целлюлозу и крахмал или производное крахмала, выбранное из прежелатинизированного крахмала и полусинтетического крахмала, в количестве 5-20 мас.% от массы твердой лекарственной формы с раствором, содержащим гипромеллозу; сушат полученные таким образом гранулы; смешивают сухие гранулы со смесью микрокристаллической целлюлозы, основанием прасугреля размером меньше чем 10 мкм в количестве 2-5 мас.% от массы твердой лекарственной формы и стеарилфумаратом натрия; затем полученную смесь прессуют в таблетки или заполняют ею капсулы.
10. Способ по п.9, отличающийся тем, что смесь дополнительно содержит коллоидный диоксид кремния.
11. Способ по п.9 или 10, отличающийся тем, что в качестве полусинтетического крахмала используют крахмал гликолят.
12. Способ по любому из пп.9-11, где основание прасугреля является микронизированным и размер его частиц составляет 2-6 мкм.
13. Способ по любому из пп.9-12, отличающийся тем, что используют 40-80 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 2-20 мас.% гипромеллозы, 1-3 мас.% стеарилфумарата натрия, возможно, 1-3 мас.% коллоидного диоксида кремния и дополнительно 2-20 мас.% натриевой соли кроскармеллозы.
14. Способ по п.13, отличающийся тем, что используют 60-80 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 5-10 мас.% гипромеллозы, 5-10 мас.% натриевой соли кроскармеллозы, 1-3 мас.% стеарилфумарата натрия и, возможно, 1-3 мас.% коллоидного диоксида кремния.
15. Способ по любому из пп.10-13, отличающийся тем, что используют 2-4 мас.% основания прасугреля, которое является микронизированным.
16. Применение лекарственной формы по п.1 для лечения атеротромботических явлений у пациентов, страдающих от острого коронарного синдрома, при котором пациентов подвергают чрескожному коронарному вмешательству.
17. Применение лекарственной формы по п.1 в комбинации с аспирином для лечения атеротромботических явлений у пациентов, страдающих от острого коронарного синдрома, при котором пациентов подвергают чрескожному коронарному вмешательству.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

