



(51) МПК  
**A61K 31/04** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61P 1/04** (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

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

Примечание: библиография отражает состояние при переиздании

(21), (22) Заявка: **2001106999/15, 19.08.1999**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**19.08.1999**

(30) Конвенционный приоритет:  
**21.08.1998 GB 9818340.3**  
**27.10.1998 GB 9823477.6**  
**05.05.1999 GB 9910320.2**  
**12.05.1999 GB 9911059.5**

(43) Дата публикации заявки: **20.05.2003**

(45) Опубликовано: **20.09.2005**

Опубликовано на CD-ROM:  
**MIMOSA RBI 2005/26D RBI200526D**

(15) Информация о коррекции:  
 Версия коррекции № 1 (**W1 C2**)

(48) Коррекция опубликована:  
**20.05.2006 Бюл. № 14/2006**

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: **WO 9616639 A1, 06.06.1996. Технология**  
**лекарственных форм /Под ред. Л.А.Ивановой.**  
**М.: Медицина, 1991, т.2, с.137-138. EP**  
**0505322 A1, 23.09.1995. RU 94043786 A1,**  
**12.08.1996.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
 фазу: **21.03.2001**

(86) Заявка РСТ:  
**EP 99/06083 (19.08.1999)**

(87) Публикация РСТ:  
**WO 00/10526 (02.03.2000)**

Адрес для переписки:  
**101000, Москва, пер. Малый Златоустинский,**  
**10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.**  
**Н.Н.Пивницкой**

(72) Автор(ы):  
**ДЕ-БРУЕЙН Карел (FR),**  
**ЭНГЕЛЬ Гюнтер (DE),**  
**ФАННКУХЕ Ханс-Юрген (DE),**  
**ТЕВИССЕН Михаэль (DE),**  
**ВИТЗЛЕНГ Кристиан (FR),**  
**ЦЮГЕР Отмар (CH)**

(73) Патентообладатель(и):  
**НОВАРТИС АГ (CH)**

RU 2 260 424 C9

RU 2 260 424 C9

(54) **НОВАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ**

(57) Реферат:  
 Изобретение относится к твердой  
 фармацевтической композиции, предназначенной

для предупреждения, модуляции или лечения  
 висцеральной боли или ощущения дискомфорта,  
 модулирования висцеральной чувствительности

или восприятия, улучшения сенсорного восприятия растяжения прямой кишки и лечения дисфункции анальной регуляции. Композиция содержит в качестве активного вещества, чувствительного к действию кислоты и/или обладающего слабой растворимостью в воде, тегазерод или его соли и разрыхлитель. Разрыхлитель присутствует в количестве, составляющем, по меньшей мере, 15

мас.% в расчете на общую массу композиции. Композиции по настоящему изобретению являются стабильными и могут быть легко изготовлены, обладают хорошей скоростью растворения после введения пациентам, нуждающимся в этом, и хорошей биологической доступностью. 2 н. и 12 з.п. ф-лы.

R U 2 2 6 0 4 2 4 C 9

R U 2 2 6 0 4 2 4 C 9



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

*A61K 31/04* (2006.01)*A61K 47/32* (2006.01)*A61K 9/20* (2006.01)*A61P 1/04* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

Note: Bibliography reflects the latest situation

(21), (22) Application: **2001106999/15, 19.08.1999**(24) Effective date for property rights: **19.08.1999**

(30) Priority:

**21.08.1998 GB 9818340.3****27.10.1998 GB 9823477.6****05.05.1999 GB 9910320.2****12.05.1999 GB 9911059.5**(43) Application published: **20.05.2003**(45) Date of publication: **20.09.2005**

Published on CD-ROM:

**MIMOSA RBI 2005/26D RBI200526D**

(15) Correction information:

Corrected version no **1 (W1 C2)**

(48) Corrigendum issued on:

**20.05.2006 Bull. 14/2006**(85) Commencement of national phase: **21.03.2001**

(86) PCT application:

**EP 99/06083 (19.08.1999)**

(87) PCT publication:

**WO 00/10526 (02.03.2000)**

Mail address:

**101000, Moskva, per. Malyj Zlatoustinskij,****10, kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.****N.N.Pivnitskoj**

(72) Inventor(s):

**DE-BRUEJN Karel (FR),****EhNGEL' Gjunter (DE),****PFANNKUKhE Khans-Jurgen (DE),****TEVISSEN Mikhaeh' (DE),****VITZLENG Kristian (FR),****TsJuGER Otmar (CH)**

(73) Proprietor(s):

**NOVARTIS AG (CH)****(54) NEW COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to a solid pharmaceutical composition. The composition comprises tegaserod or its salts as an active component that is sensitive to acid effect and/or difficultly soluble in water, and a loosening agent taken in the amount at least 15 wt.-% as measured for the total mass of the composition. The composition is stable and can be prepared easily, it shows good rate release after its

administration patients and good biological availability. The composition is designated for prophylaxis, modulation or treatment of visceral pain or discomfort, for modulation of visceral sensitivity or perception, improvement of sensory perception of rectum intestine tension and for treatment of anal dysfunction regulation.

EFFECT: improved and valuable medicinal properties of composition.

14 cl, 7 ex

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, в частности к композиции, предназначенной для введения действующих веществ, которые слабо растворимы в водных средах и/или чувствительны к действию кислот. Более конкретно, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, предназначенной для введения действующих веществ, оказывающих воздействие на желудочно-кишечную систему. Настоящее изобретение также относится к способу приготовления таких композиций. Понятие "фармацевтическая" также включает применение в области ветеринарии.

Приготовление фармацевтических композиций, содержащих действующие вещества, которые слабо растворимы в водных средах и/или чувствительны к действию кислот, является затруднительным. Одной из проблем, которая может встретиться, является адсорбция действующего вещества на производственном оборудовании во время процесса изготовления. Вследствие слабой растворимости таких действующих веществ также трудно получить фармацевтические композиции, которые обладают хорошей скоростью растворения после введения. Еще одной проблемой является то, что действующие вещества могут разлагаться, например, химическим путем, в кислых условиях в процессе изготовления или при хранении композиции.

В настоящем изобретении предложены композиции и способы, позволяющие устранить или минимизировать одну или несколько из указанных выше трудностей.

При создании изобретения неожиданно было установлено, что оказывается возможным приготовить фармацевтическую композицию, предназначенную для введения действующих веществ, которые слабо растворимы в водных средах, например в чистой воде, и/или чувствительны к действию кислот, которая после введения обладает хорошими характеристиками растворимости, хорошей биологической доступностью и неожиданно высокой эффективностью.

Одним из объектов настоящего изобретения является твердая фармацевтическая композиция для перорального введения, например таблетка, содержащая действующее вещество, которое слабо растворимо в водных средах и/или чувствительно к действию кислот, и разрыхлитель, например суперразрыхлитель, присутствующий в количестве по меньшей мере 15 мас.% в пересчете на общую массу композиции.

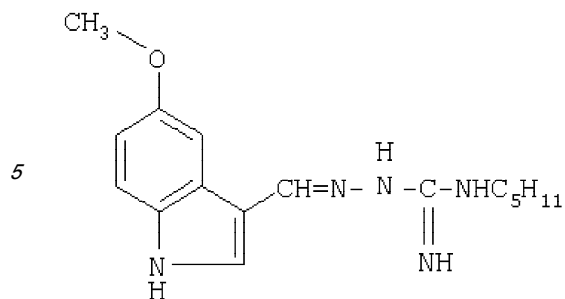
Понятие "слабо растворимый" означает, что действующее вещество обладает при комнатной температуре, например при 25°C, растворимостью в водных средах более 0,001% и менее 10%, например менее 1%, например менее 0,1%, например менее 0,05%, например менее 0,02%.

Понятие "чувствительный к действию кислот" означает, что действующее вещество даже в слабо кислых условиях, например при pH 6, может превращаться в значительной степени в продукт разложения, например, путем химического разложения, которое, например, в течение 2 ч может приводить, а может и не приводить к изменению активности. Примеры таких соединений известны в данной области и могут быть выявлены путем стандартных экспериментов.

Понятие "разрыхлитель" означает вещество или смесь веществ, добавляемых к твердой фармацевтической композиции, например таблетке, для облегчения распада или разложения после введения для того, чтобы действующее вещество высвобождалось из композиции наиболее эффективным образом в процессе ее быстрого растворения (см., например, "Remington's Pharmaceutical Science", 18-е издание (1990), "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachmann и др., Lea и Febiger (1970)).

Заявителям известны трудности получения стабильных, пригодных для продажи композиций, например таблеток, содержащих соединения, описанные в EP 505322 (включенном в настоящее описание в качестве ссылки), и которые могут применяться в качестве агонистов или частичных агонистов 5-HT<sub>4</sub>-рецептора.

Предпочтительным частичным агонистом 5-HT<sub>4</sub>-рецептора, описанным в EP 505322, является тегазерод (3-(5-метокси-1H-индол-3-илметил)-N-пентилкарбазимидамид) (см. пример 13) формулы



который в настоящем описании обозначен как соединение А, или его фармацевтически приемлемая соль, например кислый малеат (ниже в настоящем описании обозначен как "кмл"). Соединение А имеет растворимость в воде при 25°C приблизительно 0,02% и оно чувствительно к действию кислот. Заявителями было установлено, что могут быть приготовлены композиции, которые даже в желудке обладают хорошей абсорбцией. Было также установлено, что соединение А может адсорбироваться при использовании определенных эксципиентов, так что его растворение при введении может быть существенно уменьшено.

Имеется небольшое количество публикаций о биофармацевтических характеристиках агонистов, частичных агонистов или антагонистов 5-НТ<sub>4</sub>-рецептора, в частности, до сих пор неизвестно их место действия.

Другим объектом настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, позволяющие осуществлять полное растворение агонистов, частичных агонистов или антагонистов 5-НТ<sub>4</sub>-рецептора, в частности соединения А, при введении людям, например пациентам, нуждающимся в этом. Эти композиции обладают хорошей биологической доступностью и неожиданно высокой эффективностью. Кроме того, они являются стабильными и могут быть легко изготовлены. Также предложен способ их приготовления.

Действующие вещества, которые могут применяться в композициях согласно настоящему изобретению, представляют собой в общем смысле вещества, обладающие активностью в отношении желудочно-кишечной системы, например серотонинергические действующие вещества, например полные агонисты, частичные агонисты и антагонисты 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторов, при этом они являются слабо растворимыми и/или чувствительными к действию кислот. Предпочтительно они находятся в форме соли, например, такой как кислый малеат или гидрохлорид, они также могут находиться в свободной форме.

5-НТ<sub>4</sub>-рецептор представляет собой клонированный вид рецептора из семейства серотонина, включающего по меньшей мере 14 различных связанных с G-протеином рецепторов (за исключением рецептора ионофора подтипа 5-НТ<sub>3</sub>). Были выявлены четыре варианта сплайсинга человеческого рецептора, а именно 5-НТ<sub>4А</sub>, 5-НТ<sub>4В</sub>, 5-НТ<sub>4С</sub> и 5-НТ<sub>4D</sub>, которые различаются длиной и последовательностью С-конца протеина (Blondel и др., FEBS Letters, 412: 465-474 (1997); Blondel и др., J. Neurochem. 70: 2252-2261 (1998)). Биохимический анализ 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторов выявил позитивное связывание с аденилилциклазой. Было установлено, что экспрессия 5-НТ<sub>4</sub>-рецептора у человека происходит в головном мозге, кишечнике, предсердиях, мочевом пузыре и почках.

Соединениями, обладающими активностью в отношении рецептора серотонина, являются замещенные бензамиды, например цизаприд, рензаприд, закоприд, клебоприд, цинитаприд, мозаприд: линтоприд, метоклопрамид или сложные бензойные эфиры, например RS 23597-190, SB 204070, SB 207710 или аминогуанидины, закоприд, прукалоприд, SB 205149, SC 53116, RS 67333, RS 67506, BIMU 1, BIMU 8, (S)-RS 56532, тропизетрон, алозетрон, GR 113808, GR 125487, SB 207266, RS 23597, RS 39604, RS 100235, DAU 6285, SC 53606, 3-(5-гидрокси-7-метил-1H-индол-3-илметил)-N-пентил-N-метилкарбазимидамид, индазол-3-карбаксамиды, 2-оксобензамидазол-3-карбоксамиды (описанные в EP 908459, включенной в настоящее описание в качестве ссылки).

Агонисты 5-НТ<sub>4</sub>-рецептора известны в качестве соединений, которые могут активировать 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторы, находящиеся в состоянии покоя (полная или частичная активация). Примерами полных агонистов или частичных агонистов 5-НТ<sub>4</sub>-рецептора могут

служить (S)-закоприд, цисаприд, прукалоприд, SB 205149, SC 53116, RS 67333, RS 67506, BIMU 1, BIMU 8, (S)-RS 56532 и соединение А, прежде всего в форме кислого малеата.

Антагонисты 5-HT<sub>4</sub>-рецептора известны в качестве соединений, которые не активируют 5-HT<sub>4</sub>-рецепторы, а действуют в качестве ингибиторов агонистов 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов.

5 Примерами антагонистов 5-HT<sub>4</sub>-рецептора могут служить GR 113808, GR 125487, SB 203186, SB 204070, SB 207266, RS 23597, RS 39604, RS 100235, DAU 6285, SC 53606, 3-(5-гидрокси-7-метил-1Н-индол-3-илметил)-N-пентил-N-метилкарбазимидамид.

Агонисты 5-HT<sub>4</sub>-рецептора могут применяться для предупреждения и лечения нарушений перистальтики желудочно-кишечного тракта, таких как синдром раздраженной толстой кишки (IBS), рефлюкс-гастроэзофагит (GERD), функциональная диспепсия (FD) и послеоперационная непроходимость кишечника (POI).

В предпочтительном варианте осуществления композиция по изобретению включает от 20 до 60 мас.%, например от 30 до 50 мас.%, например 40 мас.% разрыхлителя в пересчете на общую массу композиции. Было установлено, что использование такого

15 большого процентного содержания разрыхлителя повышает скорость растворения в водной среде, а также препятствует адсорбции действующего вещества на эксципиентах.

В качестве разрыхлителей композиция по изобретению может включать:

- кросповидон (с молекулярной массой (MM) >10<sup>6</sup>), например Polyplasdon XL®, Kollidon CL®, Polyplasdon XL-10®,
  - 20 - предварительно желированный крахмал (MM: 30000-120000), например крахмал 1500®, STA-Rx 1500®,
  - натрийгликолят крахмала (MM: 500000-1000000), например Primojel®,
  - карбоксиметилцеллюлоза кальция (CMC-Ca),
  - карбоксиметилцеллюлоза натрия (CMC-Na) (MM: 90000-700000), например Ac-Di-Sol®,
  - 25 - альгинат натрия
- или их смесь.

Предпочтительно в качестве разрыхлителя применяют кросповидон, который предпочтительно является нерастворимым в воде. Предпочтительно он обладает высокой капиллярностью или выраженной способностью к гидратации и малой способностью к

30 желированию. Предпочтительно размеры частиц составляют приблизительно 1-500 мкм. Предпочтительно размеры частиц составляют, например для Polyplasdon XL® менее 400 мкм, например для Polyplasdon XL-10® менее 80 мкм, например менее 74 мкм, например, для Kollidon CL® приблизительно 50% частиц имеют размер более 50 мкм и максимум 1% частиц имеет размер более 250 мкм. Предпочтительным кросповидоном является

35 Polyplasdon XL-10®, например, с плотностью приблизительно 0,213 г/см<sup>3</sup> (рыхлый) или 0,273 г/см<sup>3</sup> (плотный).

Фармацевтическая композиция по изобретению может дополнительно включать один или несколько эксципиентов.

40 Кроме того, композиция может включать один или несколько замасливателей, например, в количестве, находящемся в диапазоне, например, 1-20%, например 5-15%, например составляющем 10% в пересчете на массу композиции.

Примеры таких замасливателей включают

- моноэфир жирной кислоты и глицерина, например, с молекулярной массой 200-800, например моностеарат глицерина (например, Myvarplex®, с чистотой, соответствующей
- 45 USP (фармакопея США)),
- полиэтиленгликоль (ПЭГ) с молекулярной массой 100-10000, например 1000-8000, например 2000-6000, например 2500-5000, например Macrogol 4000 (порошок) BP (Британская фармакопея),
- гидрогенизированное касторовое масло (например, Cutina®) и т.п., или их смесь.

50 В предпочтительном варианте композиции замасливатель представляет собой моностеарат глицерина. Замасливающие свойства такой предпочтительной композиции могут быть улучшены путем добавления полиэтиленгликоля (ПЭГ), например Macrogol 4000 (порошок) BP.

Композиция по изобретению может включать одно или несколько поверхностно-активных веществ, например, в количестве, находящемся в диапазоне 0,1-10%, например 1-5%, например, составляющем 2% в пересчете на общую массу композиции. Фармацевтически приемлемые поверхностно-активные вещества могут быть неионогенными или

5 анионогенными.

В качестве неионогенных поверхностно-активных веществ могут применяться:

- эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты (полисорбаты; ММ: 500-2000), например моно- и трилауриловый, -пальмитиловый, -стеариловый и -олеиловый эфиры, например Tween®, например Tween 80®;

10 - эфиры полиоксиэтилена и жирной кислоты (ММ: 500-5000), например Myrij® или Cetiol®;

- сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена, например, с молекулярной массой 1000-20000, например 6000-15000, например 7000-10000, например Pluronic® или Emkalyx®;

15 - блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена, например, с молекулярной массой 1000-20000, например 6000-15000, например 7000-10000, например Poloxamer 188®;

- продукты взаимодействия природного или гидрогенизированного касторового масла и этиленоксида, например Cremophor®;

20 - диоктилсукцинат или ди [2-этилгексил] сукцинат;

- эфиры пропиленгликоля и одно- или двухосновной (например, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>) жирной кислоты, например Miglyol®; или их смеси.

В качестве пригодных анионогенных поверхностно-активных веществ можно применять,

25 например, лаурилсульфат натрия или докурат натрия.

Если не указано иное, жирная кислота или углеродсодержащая цепь имеет приблизительно от 8 до 22 атомов углерода, например C<sub>18</sub>.

Композиция по настоящему изобретению может содержать один или несколько связующих веществ, например, в количестве, находящемся в диапазоне 1-10 мас.%, например 2-8 мас.%, например, составляющем 5 мас.%. В частности, можно использовать:

30 - гидроксипропилметилцеллюлозу, например, с молекулярной массой 10000-1500000, например НРМС-3 (3mPa-s) (например, Pharmacoat®, Methocel®),

- поливинилпирролидон, например, с молекулярной массой 2500-3000000, например 8000-1000000, например 10000-400000, например 30000-50000 (например, Kollidon®,

35 Plasdon®),

- картофельный крахмал, пшеничный крахмал, кукурузный крахмал, например, с молекулярной массой 30000-120000, или их смесь.

Композиция по изобретению может включать один или несколько разбавителей, таких как лактоза, маннит, сахароза, сульфат кальция, фосфат кальция, микрокристаллическая

40 целлюлоза (Avicel®) в количестве, находящемся в диапазоне, например, 10-70%, например 20-50%, например в количестве, составляющем 30% в пересчете на массу композиции. Предпочтительным разбавителем является лактоза, например лактоза с

размером частиц 200 меш (например, DMV® или Alpavit®), например, в форме моногидрата.

45 Другие общепринятые эксципиенты, которые необязательно могут присутствовать в композиции, включают консерванты, стабилизаторы, антиадгезивы или улучшающие

текучесть или повышающие скольжение агенты на основе кремния, например двуокись кремния (например, Syloid®, Aerosil®), а также FD&C-красители, такие как оксиды железа.

В фармацевтических композициях по изобретению могут применяться и другие

50 эксципиенты, описанные в литературе, например в справочнике Fiedler "Lexicon der Hilfstoffe", 4-е изд., ECV Aulendorf, 1996 и в "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade и Weller (ред-ры) (1994), содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Изобретение прежде всего относится к фармацевтическим композициям, содержащим действующее вещество, например агонист, частичный агонист или антагонист 5-НТ<sub>4</sub>-рецептора, например соединение А, например его кислый малеат, присутствующий в количестве, которое находится в диапазоне от приблизительно 0,2% до приблизительно 20%, например от 0,5% до 15%, и предпочтительно от приблизительно 1% до приблизительно 10% в пересчете на массу композиции.

Предпочтительная композиция по изобретению может включать от приблизительно 0,5 мас.% до приблизительно 15 мас.% действующего вещества, например агониста 5-НТ<sub>4</sub>-рецептора, например соединения А, например кислого малеата, от 20 до 60 мас.% разрыхлителя, например кросповидона, от 1 до приблизительно 20 мас.% замасливателя, например моностеарата глицерина, от 0,1 до приблизительно 10 мас.% поверхностно-активного вещества, например полоксакола, приблизительно от 10 до 50 мас.% разбавителя, например лактозы, и от 1 до 10 мас.% связующего вещества, например гидроксипропил-метилцеллюлозы (например, НРМС-3). Также может быть добавлено 1-10 мас.% ПЭГ.

Массовое соотношение действующего вещества и разрыхлителя может составлять от 1:1 до 1:400, например от 1:5 до 1:100, от 1:8 до 1:50, например, оно может составлять от 1:16 до 1:20.

Еще одним объектом изобретения является фармацевтическая композиция для перорального введения, например таблетка, включающая одно из указанных выше действующих веществ, например агонист, частичный агонист или антагонист 5-НТ<sub>4</sub>-рецептора, например тегазерод, причем композиция имеет следующие характеристики растворимости в воде или в USP-буферах при рН 6,8 и 7,4:

время (мин)	количество (в процентах)
5	30-90
15	80-100
30	95-100
60	100

Например, композиция по изобретению, например композиция, содержащая в качестве действующего вещества тегазерод, может иметь следующие характеристики растворимости в воде или в USP-буферах при рН 6,8 и 7,4:

время (мин)	количество (в процентах)
5	48,9
15	95,5
30	99,7
60	100

Еще одним объектом настоящего изобретения является композиция, предназначенная для перорального введения, например таблетка, содержащая одно из указанных выше действующих веществ, например агонист, частичный агонист или антагонист 5-НТ<sub>4</sub>-рецептора, например тегазерод, где после введения в течение 5 мин высвобождается в воде или в USP-буферах при рН 6,8 и 7,4 80% действующего вещества.

Следующим объектом настоящего изобретения является применение разрыхлителя в количестве по меньшей мере 15 мас.% при приготовлении фармацевтической композиции, предназначенной для введения чувствительного к действию кислот и/или слабо растворимого, например, в водной среде действующего вещества, например агониста 5-НТ<sub>4</sub>-рецептора, например соединения А, например его кислого малеата.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут применяться при известных показаниях для введения содержащегося в них конкретного действующего вещества.

Точные количества действующего вещества и предназначенной для введения композиции зависят от различных факторов, например от подлежащего лечению состояния, требуемой продолжительности лечения и скорости высвобождения



действующего вещества.

В частности, требуемое количество действующего вещества и скорость высвобождения могут быть определены на основе общепринятых методов определения *in vitro* и *in vivo* того, как долго концентрация конкретного действующего вещества в плазме крови

5 сохраняется на уровне, приемлемом для достижения терапевтического действия.

Примерные дозы, включенные в твердую препаративную форму, например в таблетку, для лечения синдрома раздраженной толстой кишки (IBS) составляют от 1 мг до 12 мг действующего вещества, для лечения функциональной диспепсии (FD) и рефлюкс-гастроэзофагита (GERD) - от 0,2 до 2 мг действующего вещества, в частности соединения

10 А, например его кислого малеата, в день для млекопитающего весом 70 кг, например для человека, а также для стандартных модельных животных. Повышенная переносимость действующего вещества, в частности соединения А, например его кислого малеата, при введении композиций может быть продемонстрирована с помощью стандартных опытов с использованием животных, а также в клинических испытаниях.

15 Фармацевтическая композиция по изобретению, включающая агонист, частичный агонист или антагонист 5-HT<sub>4</sub>-рецептора, может применяться прежде всего для улучшения сенсорного восприятия растяжения прямой кишки, например, при лечении энкопреза (недержание кала), или для предупреждения, модуляции или лечения висцеральной боли или дискомфорта.

20 Было установлено, что агонисты, частичные агонисты или антагонисты 5-HT<sub>4</sub>-рецептора, например, как описано в EP-A1 505322, вследствие их известной активности, например вследствие стимулирующего действия в отношении перистальтического рефлекса, наблюдаемого в опытах на выделенной подвздошной кишке морской свинки, как описано в EP-A1 505322, могут применяться для лечения нарушений

25 перистальтики желудочно-кишечного тракта, например для нормализации или улучшения опустошения желудка и проходимости кишечника у пациентов, страдающих нарушением перистальтики, например синдромом раздраженной толстой кишки.

При создании настоящего изобретения неожиданно было установлено, что агонисты, частичные агонисты или антагонисты 5-HT<sub>4</sub>-рецептора могут оказывать благоприятное

30 действие, например, они могут оказывать модулирующие действия на сенсорное восприятие растяжения прямой кишки и на висцеральную чувствительность или восприятие.

Известно, что характеристики рецепторов не являются одинаковыми по всему кишечнику и что тип афферентной иннервации отражает существо явлений, происходящих в

35 конкретном органе. Например, прямая кишка относится к тем частям желудочно-кишечного тракта, от которых не передаются болезненные ощущения, в противоположность этому от ободочной кишки могут исходить только болезненные ощущения.

Энкопрез может быть обусловлен функциональными нарушениями основных механизмов анальной регуляции. Анальная регуляция, по-видимому, базируется на

40 скоординированном функционировании нервно-мышечного механизма, управляющего ощущениями и растяжением прямой кишки, ингибирующего ректо-анального рефлекса, рефлексорных сокращений внешнего анального сфинктера и лобково-прямокишечной мышцы. Хотя сокращения скелетных мышц (внешнего сфинктера и лобково-прямокишечной мышцы) очень важны для поддержания регуляции, по-видимому,

45 иницирующее воздействие ощущения и восприятия в прямой кишке, играющее решающую роль, в действительности часто бывает аномальным у пациентов, страдающих недержанием. Анальное недержание представляет собой дисфункцию, которая встречается прежде всего у диабетиков и пожилых людей.

50 Существует необходимость в разработке средств медицинского воздействия на модуляцию висцеральной чувствительности, ощущение дискомфорта или боли у пациентов, страдающих нарушениями желудочно-кишечного тракта и средств лечения дисфункций, связанных с анальным недержанием.

Конкретными объектами настоящего изобретения являются:

1.1. Способ предупреждения, модуляции или лечения висцеральной, например абдоминальной, боли или ощущения дискомфорта у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту эффективного количества агониста, частичного агониста или антагониста 5-HT<sub>4</sub>-рецептора или его фармацевтически приемлемой соли.

5 1.2. Способ модуляции висцеральной чувствительности или восприятия у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту эффективного количества агониста, частичного агониста или антагониста 5-HT<sub>4</sub>-рецептора или его фармацевтически приемлемой соли.

10 1.3. Способ стимуляции 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов, присутствующих на афферентных нервных окончаниях, прежде всего на внешних нейронах в кишечнике, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту эффективного количества агониста или частичного агониста 5-HT<sub>4</sub>-рецептора или его фармацевтически приемлемой соли.

15 1.4. Способ модуляции висцеральной чувствительности, ощущения дискомфорта или боли путем стимуляции 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов, присутствующих на афферентных нервных окончаниях, прежде всего на внешних нейронах в кишечнике, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту эффективного количества агониста или частичного агониста 5-HT<sub>4</sub>-рецептора или его фармацевтически приемлемой соли.

20 1.5. Способ регуляции или стабилизации афферентных нервных волокон мышечно-кишечного сплетения у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту эффективного количества агониста или частичного агониста 5-HT<sub>4</sub>-рецептора или его фармацевтически приемлемой соли.

25 1.6. Способ улучшения сенсорного восприятия растяжения прямой кишки у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту эффективного количества агониста, частичного агониста или антагониста 5-HT<sub>4</sub>-рецептора или его фармацевтически приемлемой соли.

1.7. Способ лечения дисфункций анальной регуляции у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту эффективного количества агониста, частичного агониста или антагониста 5-HT<sub>4</sub>-рецептора или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, объектами настоящего изобретения также являются:

30 2. Агонист, частичный агонист или антагонист 5-HT<sub>4</sub>-рецептора или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенные для применения согласно способу, описанному выше в п.п.1.1-1.7; или

35 3. Агонист, частичный агонист или антагонист 5-HT<sub>4</sub>-рецептора или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенные для приготовления фармацевтической композиции, применяемой согласно способу, описанному выше в п.п.1.1-1.7; или

40 4. Фармацевтическая композиция, предназначенная для применения согласно способу, описанному выше в п.п.1.1-1.7, которая содержит агонист, частичный агонист или антагонист 5-HT<sub>4</sub>-рецептора или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями или носителями, например композиция как она описана выше.

Предпочтительные соединения, применяемые согласно изобретению, включают, например, перечисленные выше соединения, прежде всего полные агонисты или частичные агонисты 5-HT<sub>4</sub>-рецептора, например (S)-закоприд, цисаприд, прукалоприд, SB 205149, SC 53116, RS 67333, RS 67506, BIMU 1, BIMU 8, (S)-RS 56532, прежде всего  
45 соединение А и прежде всего в форме его кислого малеата, более предпочтительно избирательные агонисты или частичные агонисты 5-HT<sub>4</sub>-рецептора и антагонисты 5-HT<sub>4</sub>-рецептора, например тропизетрон, GR 113808, GR 125487, SB 204070, SB 207266, RS 23597, RS 39604, RS 100235, DAU 6285, SC 53606, 3-(5-гидрокси-7-метил-1H-индол-3-илметил)-N-пентил-N-метилкарбазимидамид и т.д. Понятие "избирательный" означает,  
50 что соединение практически не связывается или не стимулирует 5-HT<sub>3</sub>-рецептор серотонина. Группа соединений не включает тропизетрон.

Возможность применения агониста, частичного агониста или антагониста 5-HT<sub>4</sub>-рецептора для предупреждения, модуляции или лечения висцеральной, например

абдоминальной, боли или ощущения дискомфорта, или модуляции висцеральной чувствительности или восприятия, или регуляции или стабилизации афферентных нервных волокон мышечно-кишечного сплетения может быть продемонстрирована с помощью стандартных тестов, например, согласно описанному ниже методу.

5 Подвергнутых децеребрации, не находящихся под анестезией кошек, в условиях постоянного наблюдения за кровяным давлением парализуют путем внутривенной инъекции (i.v.) хлорида алкурония, растворенного в реомакродексе (начальная доза 200 мкг/кг, затем при необходимости дополнительные дозы по 100 мкг/кг), и искусственно вентилируют. Однополюсным методом регистрируют активность отдельных афферентных  
10 волокон от периферических окончаний рассеченных по центру нитей крестцовых дорсальных корешков. Рецепторы растяжения идентифицируют путем зондирования их областей восприятия в стенке мобилизованной прямой кишки. После этого определяют реакцию отдельных волокон на контролируемое баростатом скачкообразное растяжение прямой кишки. Количественные характеристики реакции отдельных волокон оценивают на  
15 основе растягивающего давления и получающегося в результате диаметра прямой кишки. В альтернативном варианте измеряют реакцию отдельных волокон на индуцируемую давлением перистальтику.

После получения 2 профилей растяжения (по 5 мин каждый) и/или 10 мин перистальтики в контролируемых условиях вводят i.v. агонист, частичный агонист или антагонист 5-  
20  $HT_4$ -рецептора, например соединение А, или носитель и повторяют протокол. Затем согласно протоколу растяжение/перистальтика измеряют активность других отдельных волокон в присутствии агониста, частичного агониста или антагониста 5- $HT_4$ -рецептора, например соединения А, или носителя. В этом опыте интенсивность залпа афферентных волокон в прямой кишке уменьшалась после введения агониста или частичного агониста 5-  
25  $HT_4$ -рецептора в дозе от 0,1 до 3 мг/кг i.v. при давлении растяжения, превышающем 20 мм рт.ст. При введении соединения А i.v. в возрастающих дозах от 0,15 до 1,2 мг/кг наиболее значительное ингибирование достигалось при 60 мм рт.ст., а уменьшение, составляющее половину от максимального, достигалось при дозе приблизительно 0,7 мг/кг.

Возможность применения агониста, частичного агониста или антагониста 5-  
30  $HT_4$ -рецептора, например соединения А, для лечения анального недержания, а также для лечения указанных выше состояний может быть продемонстрирована с помощью описанного ниже метода.

У 10 здоровых голодных добровольцев с помощью перфузионного манометра измеряют  
35 внутриполостные давления и реакции на последнем участке ободочной кишки длиной 60 см. С помощью трех латексных баллонов, размещенных на расстоянии 50, 30 и 10 см, осуществляют объемную стимуляцию. Определяют исходные величины внутриполостных давлений в ободочной кишке и рефлекс. Затем инициируют рефлекторные ингибирующие расслабления внутреннего анального сфинктера путем наполнения баллонов газом порциями по 10 мл до достижения максимального объема, составляющего 150 мл. Во  
40 время фазы наполнения оценивают два параметра: а) порог рефлюкса (объем, способный индуцировать существенное снижение давления внутреннего анального сфинктера) и б) порог реакции (объем, способный индуцировать сознательный рефлекс дефекации). После регистрации базовых параметров каждому пациенту вводили р. о. агонист, частичный агонист или антагонист 5- $HT_4$ -рецептора, например соединение А, и через 30-90 мин снова  
45 оценивали таким же методом внутриполостное давление в ободочной кишке и рефлекс. В этом опыте агонист, частичный агонист или антагонист 5- $HT_4$ -рецептора, например соединение А, существенно снижали порог реакции при введении в дозе 2-12 мг р.о.

Агонисты, частичные агонисты или антагонисты 5- $HT_4$ -рецептора, например соединение А, могут вводиться любым общепринятым путем, в частности энтерально, предпочтительно перорально, например в форме таблеток или капсул, или парентерально, например в  
50 форме инъектируемых растворов или суспензий, или в форме суппозитория.

Агонисты, частичные агонисты или антагонисты 5- $HT_4$ -рецептора, например соединение А, могут вводиться как в свободной форме, так и в форме фармацевтически приемлемой

соли. Активность таких солей имеет тот же порядок, что и активность агонистов, частичных агонистов или антагонистов 5-HT<sub>4</sub>-рецептора в свободной форме.

Суточные дозы, необходимые для практического осуществления настоящего изобретения, могут варьироваться, например, в зависимости от конкретного применяемого соединения, пути введения и серьезности состояния, подлежащего лечению. Показанная суточная доза для парентерального введения находится в диапазоне от приблизительно 0,05 до приблизительно 30 мг, например от приблизительно 0,05 до приблизительно 5 мг, а для перорального введения от приблизительно 0,1 до приблизительно 30 мг, ее удобно вводить в виде однократной дозы или в виде разделенных доз 2-4 раза в день, или в форме для непрерывного высвобождения. Стандартные дозируемые формы для перорального введения соответственно содержат от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг агониста, частичного агониста или антагониста 5-HT<sub>4</sub>-рецептора, например соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли в смеси с соответствующим твердым или жидким фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Кроме того, было установлено, что агонист или частичный агонист 5-HT<sub>4</sub>-рецептора, например соединение А, предпочтительно могут применяться для предупреждения или лечения нарушений перистальтики желудочно-кишечного тракта, например, они оказывают стимулирующее действие на перистальтику желудочно-кишечного тракта у лошадей и крупного рогатого скота.

В соответствии с этим объектами изобретения также являются:

5.1. Способ предупреждения или лечения нарушений перистальтики желудочно-кишечного тракта, например, путем стимуляции перистальтики желудочно-кишечного тракта у лошадей и крупного рогатого скота, которые нуждаются в этом, предусматривающий введение лошадям или крупному рогатому скоту эффективного количества агониста или частичного агониста 5-HT<sub>4</sub>-рецептора, например соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли.

5.2. Способ предупреждения или лечения нарушений перистальтики желудочно-кишечного тракта, например, после хирургической операции на ободочной кишке, например послеоперационного илеуса (непроходимости кишечника) у лошадей и крупного рогатого скота, которые нуждаются в этом, предусматривающий введение лошадям или крупному рогатому скоту эффективного количества агониста или частичного агониста 5-HT<sub>4</sub>-рецептора, например соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли.

6. Агонист или частичный агонист 5-HT<sub>4</sub>-рецептора, например соединение А, или его фармацевтически приемлемая соль, предназначенные для применения в качестве ветеринарного фармацевтического средства, например, для лошадей и крупного рогатого скота, например, согласно любому из указанных выше способов 5.1 или 5.2, или для изготовления ветеринарного фармацевтического средства, например, для применения согласно способу, указанному в п.5.1 или п.5.2.

7. Фармацевтическая композиция для применения в ветеринарии, например для лечения лошадей или крупного рогатого скота, например, согласно любому из указанных выше способов 5.1 или 5.2, содержащая агонист или частичный агонист 5-HT<sub>4</sub>-рецептора, например соединение А, или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем, например композиция, как она описана выше.

Предпочтительные агонисты или частичные агонисты 5-HT<sub>4</sub>-рецептора, которые могут применяться согласно изобретению для лечения лошадей или крупного рогатого скота, включают перечисленные выше соединения, например (S)-закоприд, прукалоприд, SB 205149, SC 53116, RS 67333, RS 67506, BIMU 1, BIMU 8, (S)-RS 56532, прежде всего соединение А, и прежде всего в форме его кислого малеата, более предпочтительно избирательный агонист или частичный агонист 5-HT<sub>4</sub>-рецептора.

Применимость агониста или частичного агониста 5-HT<sub>4</sub>-рецептора, например соединения А, для лечения послеоперационного илеуса, а также применимость для

лечения указанных выше состояний у лошадей или крупного рогатого скота может быть продемонстрирована с помощью описанного ниже метода.

20 лошадей, страдающих синдромом кишечных коликов, подвергали хирургической операции на брюшной полости. Во время хирургической операции их подвергали поддерживающей терапии. По окончании хирургической операции им вводили i.v. или i.m. (внутримышечно) определенный агонист или частичный агонист 5-НТ<sub>4</sub>-рецептора, например соединение А, например в дозе от 0,01 до 10 мг/кг. Эту дозу вводили повторно каждые 8-24 ч до тех пор, пока не наблюдали спонтанную дефекацию. Перистальтику желудочно-кишечного тракта оценивали, например, по наличию или отсутствию желудочного рефлюкса, определяемого путем назогастральной интубации, по наличию урчания в пищеварительном тракте и по времени дефекации после первой инъекции тестируемого соединения. В этом опыте тестируемые соединения, например соединение А, оказались эффективными в отношении восстановления нормальной перистальтической функции кишечника лошадей.

15 Суточные дозы, необходимые для практического осуществления способа по настоящему изобретению в ветеринарии, могут варьироваться в зависимости, например, от конкретного применяемого соединения, пути введения и серьезности подлежащего лечению состояния. Показанная суточная доза для парентерального введения находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг, например от 20 приблизительно 0,05 до приблизительно 5 мг/кг, ее удобно вводить в виде однократной дозы или в виде разделенных доз 2-4 раза в день, или в форме для непрерывного высвобождения.

Следующим объектом настоящего изобретения является способ предупреждения или лечения нарушений желудочно-кишечной перистальтики у пациента, например у человека или животного, нуждающегося в такой терапии, предусматривающий введение пациенту эффективного количества композиции по настоящему изобретению.

Еще одним объектом изобретения является способ улучшения характеристик растворимости в водной среде фармацевтической композиции, содержащей чувствительное к действию кислот и/или слабо растворимое в водной среде действующее вещество, например агонист 5-НТ<sub>4</sub>-рецептора, более конкретно соединение А, например, в форме кислого малеата.

Фармацевтическая композиция по изобретению может быть приготовлена любым общепринятым методом, известным в данной области, например путем смешения соответствующего количества действующего вещества, например агониста 5-НТ<sub>4</sub>-рецептора, с по меньшей мере 15 мас.%, например 20-60 мас.%, например 30-50 мас.%, например с 40 мас.% разрыхлителя в пересчете на общую массу композиции.

Композицию предпочтительно приготавливать в твердой форме, например, в виде стандартной дозы. Стандартные формы включают капсулы и предпочтительно спрессованные формы, такие как таблетки.

40 Фармацевтическая композиция по изобретению может быть приготовлена, например, с помощью процесса мокрой, например с использованием водной основы, грануляции (технологическое оборудование, например, сделанное из стекла, может быть предварительно обработано силицирующим агентом), предусматривающего следующие последовательно выполняемые стадии:

45 I) предварительное смешение чувствительного к действию кислот и/или слабо растворимого в водной среде действующего вещества, например агониста 5-НТ<sub>4</sub>-рецептора, например соединения А, например его кислого малеата, с 60-98% разбавителя и последующее просеивание образовавшейся смеси,

II) смешение очищенной воды со связующим веществом в массовом соотношении от 1: 50 20 до 3:20 и перемешивание до растворения,

III) добавление поверхностно-активного вещества к раствору, полученному на стадии II и перемешивание до растворения,

IV) добавление разрыхлителя, оставшегося количества разбавителя и 50-70% первого

замасливателя к предварительной смеси, полученной на стадии I, и смешение,

V) увлажнение при перемешивании смеси, полученной на стадии IV, раствором для грануляции, полученным на стадии III,

VI) грануляция при перемешивании смеси, полученной на стадии V,

5 VII) сушка гранул до достижения необходимой потери влаги при сушке, например, для получения смеси для таблетирования,

VIII) сортировка гранул по размерам путем просеивания.

При изготовлении таблеток гранулы, полученные на стадии VIII, смешивают, например, в смесителе со свободным перемешиванием с оставшейся частью первого замасливателя и со вторым замасливателем с получением требуемой конечной смеси для таблетирования, которая может быть спрессована в таблетки. Это может быть осуществлено с помощью обычных таблетирующих машин, например с помощью роторной машины, при давлениях прессования, составляющих, например, от 2 до 30 кН, например от 5 до 27 кН, например от 10 до 20 кН (кН обозначает килоньютон).

15 Композиция по изобретению также может быть изготовлена с помощью альтернативного технологического процесса мокрой грануляции, согласно которому не производят предварительное смешение и просеивание, указанные для стадии I. В этом случае предварительно смешивают действующее вещество, разрыхлитель, разбавитель и приблизительно 60% первого замасливателя и затем увлажняют увлажняющим раствором, полученным на стадии IV.

20 Описанным выше способом могут быть получены композиции, содержащие любое из указанных выше действующих веществ.

При необходимости фармацевтические композиции по изобретению хранят в условиях низкой относительной влажности, например при 0В (относительная влажность) ниже 50%, например ниже 30-50%, при комнатной температуре, предпочтительно ниже 20°C.

25 Композиции представляют собой стабильные при хранении системы. Обнаружено лишь незначительное разложение после хранения в течение периода времени до 1 года при комнатной температуре, например при 25°C.

30 Композиции по изобретению могут быть упакованы стандартным образом для предохранения от действия влаги, например в блистерную упаковку, необязательно вместе с дессикантом.

Композиции по изобретению могут иметь содержание воды от 0 до 3 мас.% в пересчете на общую массу композиции.

35 Еще одним объектом настоящего изобретения является композиция, в частности, содержащая соединение А, приготовленная любым из описанных выше способов, позволяющим получить стабильную форму небольшого размера.

Примеры

40 В следующих примерах проиллюстрировано изготовление в промышленном масштабе композиций, содержащих соединение А (кмл), с использованием описанного выше процесса мокрой грануляции.

Пример 1

Композиции в форме таблеток массой 2 мг могут быть получены согласно описанному ниже способу.

а) Получение гранулированного продукта

45 Стадия предварительного смешения

1. 4,432 кг соединения А (кмл) и 28,688 кг моногидрата лактозы смешивают в высокоскоростном смесителе (типа Colette Gral® 300 I или Fielder®); положение регулятора скорости смесителя: 1; положение регулятора скорости ножа: 1); в течение приблизительно 1,5 мин, или в смесителе со свободным смешением (типа Turbula®, Sonoco ® или Röhnrade®).

50 2. Затем предварительную смесь, полученную на стадии 1, просеивают (гранулятор с вибратором, например, типа Frewitt® или Erweka®; размер ячеек: 0,8 мм).

3. Общее количество предварительной смеси делят на две порции по 16,560 кг каждая.

Получение раствора для грануляции

4. Отвешивают приблизительно 40 кг очищенной воды.

5. К очищенной воде, подготовленной на стадии 4, добавляют 3,600 кг метилгидроксипропилцеллюлозы 3 mps и смесь перемешивают до растворения.

5 6. К раствору, полученному на стадии 5, добавляют 1,440 кг полоксамера 188 и перемешивают до растворения.

Стадия грануляции

7. Отвешивают 28,800 кг кросповидона, 10,080 кг моногидрата лактозы и 4,320 кг моностеарата глицерина.

10 8. Одну порцию предварительной смеси, полученной на стадии 3, добавляют к эксципиентам, подготовленным на стадии 7, и полученный продукт смешивают в смесителе с принудительным смешением, например в смесителе типа Colette Gral® 300 I или Fielder® (положение регулятора скорости смесителя: 1; положение регулятора скорости ножа: 1) в течение приблизительно 2 мин.

15 9. Смесь, полученную на стадии 8, увлажняют раствором для грануляции, полученным на стадии 6, при перемешивании в смесителе с принудительным смешением, например в смесителе типа Colette Gral® 300 I или Fielder® (положение регулятора скорости смесителя: 1; положение регулятора скорости ножа: 0; скорость накачки приблизительно 4 кг/мин) в течение приблизительно 12 мин.

20 10. Отвешивают приблизительно 2 кг очищенной воды.

11. Сосуд, используемый на стадии 6, промывают очищенной водой, подготовленной на стадии 10, и продукт добавляют при перемешивании к смеси, полученной на стадии 9.

25 12. Полученную массу гранулируют при перемешивании в смесителе с принудительным смешением, например в смесителе типа Colette Gral® 300 I или Fielder® (положение регулятора скорости смесителя: 1; положение регулятора скорости ножа: 1) в течение приблизительно 2,5 мин.

Стадия сушки

30 13. Гранулы, полученные на стадии 12, сушат в воздушной сушилке с псевдооживленным слоем (например, типа Glatt® или Aeromatic®) в течение приблизительно 65 мин (температура входящего воздуха приблизительно 70°C) до достижения потери влаги при сушке (ППС), требуемой для смеси для таблетирования, т.е. до  $ППС \leq 4,4\%$ .

14. Гранулы сортируют по размерам путем просеивания (размер пор 0,8 мм) с помощью гранулятора с вибрирующим ситом, например, типа Frewitt® или Erweka®).

35 15. Повторяют стадии 4-14 с использованием второй порции продукта, полученного на стадии 3.

б) Получение смеси для таблетирования

16. Просеивают 8,640 кг полиэтиленгликоля 4000 и 5,760 кг моностеарата глицерина (гранулятор с вибратором, например, типа Frewitt® или Erweka®; размер ячеек: 0,8 мм).

40 17. Ингредиенты, полученные на стадии 16, добавляют к общей массе гранулированного продукта и смешивают в смесителе со свободным смешением, например, типа Sopeso® или Röhnrade® в течение приблизительно 20 мин (10 об/мин), получая требуемую конечную смесь для таблетирования.

в) Стадия прессования

45 18. Смесь для таблетирования, полученную на стадии 17, прессуют в таблетки, используя давления прессования, равные 11, 14 или 17 кН, на роторной таблетирующей машине, например, типа Fette®, Korsh®, Kelian® или Coarty® (температура <20°C; ОВ (относительная влажность) <40%).

Пример 2: Состав композиции для таблетки массой 2 мг (1 мг основания соответствует 1.385 мг кислого малеата соединения А)

50

соединение А (кмл)	2,77 (2 мг в пересчете на основание)
Polyplasdone XL USP/NF	36,00
моностеарат глицерина USP/NF	9,00
полоксалкол	1,80

лактоза 200 меш	30,53
ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлоза) 3сPs	4,50
полиэтиленгликоль 400	5,40
адсорбированная вода	2,00
Всего	92 мг

5

### Пример 3

Композиция в форме таблетки массой 6 мг может быть приготовлена согласно описанному ниже технологическому процессу.

#### а) Получение гранулированного продукта

##### 10 Получение раствора для грануляции

1. Отвешивают приблизительно 40 кг очищенной воды.

2. К очищенной воде, подготовленной на стадии 1, добавляют 3,600 кг метилгидроксипропилцеллюлозы 3 mps и перемешивают до растворения.

15 3. К раствору, полученному на стадии 2, добавляют 1,440 кг полоксамера 188 и перемешивают до растворения (при перемешивании в смесителе).

##### Стадия грануляции

4. Отвешивают 4,787 кг соединения А (кмл) и 28,800 кг кросповидона, 21,853 кг моногидрата лактозы и 4,320 кг моностеарата глицерина.

20 5. Ингредиенты, подготовленные на стадии 4, смешивают в смесителе с принудительным смешением, например в смесителе типа Colette Gral® 300 I или Fielder® (положение регулятора скорости смесителя: 1; положение регулятора скорости ножа: 0) в течение приблизительно 2 мин.

25 6. Смесь, полученную на стадии 5, увлажняют раствором для грануляции, полученным на стадии 3, путем смешения в смесителе с принудительным смешением, например в смесителе типа Colette Gral® 300 I или Fielder® (положение регулятора скорости смесителя: 1; положение регулятора скорости ножа: 0; скорость накачки приблизительно 4 кг/мин) в течение приблизительно 12 мин.

7. Отвешивают приблизительно 2 кг очищенной воды.

30 8. Сосуд, используемый на стадии 3, промывают очищенной водой, подготовленной на стадии 7, и продукт добавляют при перемешивании к смеси, полученной на стадии 6.

9. Полученную массу гранулируют при перемешивании в смесителе с принудительным смешением, например в смесителе типа Colette Gral® 300 I или Fielder® (положение регулятора скорости смесителя: 1; положение регулятора скорости ножа: 1) в течение приблизительно 2,5 мин.

##### 35 Стадия сушки

10. Гранулы, полученные на стадии 9, сушат в воздушной сушилке с псевдоожиженным слоем (например, типа Glatt® или Aeromatic®) в течение приблизительно 65 мин (температура входящего воздуха приблизительно 70°C) до достижения потери влаги при сушке (ППС), требуемой для смеси для таблетирования, т.е. до  $ППС \leq 4,4\%$ .

40 11. Гранулы сортируют по размерам путем просеивания (размер пор 0,8 мм) с помощью гранулятора с вибрирующим ситом, например, типа Frewitt® или Erweka®.

12. Повторяют стадии 1-11.

#### б) Получение смеси для таблетирования

45 13. Просеивают 8,640 кг полиэтиленгликоля 4000 и 5,760 кг моностеарата глицерина (гранулятор с вибратором, например, типа Frewitt® или Erweka®; размер ячеек: 0,8 мм).

14. Ингредиенты, полученные на стадии 13, добавляют к общей массе гранулированного продукта и перемешивают в смесителе со свободным падением, например, типа Sonoco® или Röhnrad®, в течение приблизительно 20 мин (10 об/мин), получая требуемую конечную смесь для таблетирования.

##### 50 в) Стадия прессования

15. Смесь для таблетирования, полученную на стадии 14, прессуют в таблетки, используя давления прессования, равные 13, 16 или 19 кН, на роторной таблетующей машине, например, типа Fette®, Korsh®, Kelian® или Coarty® (температура <20°C; 0В



(относительная влажность) <40%).

Пример 4: Состав композиции для таблетки массой 6 мг (1 мг основания соответствует 1,385 мг кислого малеата соединения А)

5

соединение А (кмл)	8,31 (6 мг в пересчете на основание)
Polyplasdone XL USP/NF	50,00
моностеарат глицерина USP/NF	12,50
полосалкол	2,50
лактоза 200 меш	37,94
ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлоза) 3сPs	6,25

10

соединение А (кмл)	8,31 (6 мг в пересчете на основание)
полиэтиленгликоль 400	7,50
адсорбированная вода	3,00
Всего	128 мг

15

#### Пример 5

Композиция в форме таблетки массой 0,5 мг может быть приготовлена согласно описанному ниже технологическому процессу.

а) Получение гранулированного продукта

Стадия предварительного смешения

20

1. 1,994 кг соединения А (кмл) и 31,126 кг моногидрата лактозы смешивают в смесителе с принудительным смешением типа Colette Gral® 300 I или Fielder®; положение регулятора скорости смесителя: 1; положение регулятора скорости ножа: 1) в течение приблизительно 1,5 мин, или в смесителе со свободным смешением типа Turbula®, Sonoco® или Röhrrad®.

25

2. Затем предварительную смесь, полученную на стадии 1, просеивают (гранулятор с вибратором, например, типа Frewitt® или Erweka®; размер ячеек: 0,8 мм).

3. Общее количество предварительной смеси делят на две порции по 16,560 кг каждая.

Получение раствора для грануляции

30

4. Отвешивают приблизительно 43 кг очищенной воды.

5. К очищенной воде, подготовленной на стадии 4, добавляют 3,600 кг метилгидроксипропилцеллюлозы 3 mps и смесь перемешивают до растворения.

6. К раствору, полученному на стадии 5, добавляют 1,440 кг полоксамера 188 и перемешивают до растворения.

Стадия грануляции

35

7. Отвешивают 28,800 кг кросповидона, 10,080 кг моногидрата лактозы и 4,320 кг моностеарата глицерина.

8. Одну порцию предварительной смеси, полученной на стадии 3, добавляют к эксципиентам, подготовленным на стадии 7, и полученный продукт перемешивают в смесителе с принудительным смешением, например в смесителе типа Colette Gral® 300 I или Fielder® (положение регулятора скорости смесителя: 1; положение регулятора скорости ножа: 1) в течение приблизительно 2 мин.

40

9. Смесь, полученную на стадии 8, увлажняют раствором для грануляции, полученным на стадии 6, при перемешивании в смесителе с принудительным смешением, например в смесителе типа Colette Gral® 300 I или Fielder® (положение регулятора скорости смесителя: 1; положение регулятора скорости ножа: 0; скорость накачки приблизительно 4 кг/мин) в течение приблизительно 12 мин.

45

10. Отвешивают приблизительно 2 кг очищенной воды.

11. Сосуд, используемый на стадии 6, промывают очищенной водой, подготовленной на стадии 10, и продукт добавляют при перемешивании к смеси, полученной на стадии 9.

50

12. Полученную массу гранулируют при перемешивании в смесителе с принудительным смешением, например в смесителе типа Colette Gral® 300 I или Fielder® (положение регулятора скорости смесителя: 1; положение регулятора скорости ножа: 1) в течение приблизительно 2,5 мин.

## Стадия сушки

13. Гранулы, полученные на стадии 12, сушат в воздушной сушилке с псевдооживленным слоем (например, типа Glatt® или Aeromatic®) в течение приблизительно 60 мин (температура входящего воздуха приблизительно 70°C) до достижения потери влаги при сушке (ППС), требуемой для смеси для таблетирования, т.е. до  $ППС \leq 4,5\%$ .

14. Гранулы сортируют по размерам путем просеивания (размер пор 0,8 мм) с помощью гранулятора с вибрирующим ситом, например, типа Frewitt® или Erweka®.

15. Повторяют стадии 4-14 с использованием второй порции продукта, полученного на стадии 3.

## б) Получение смеси для таблетирования

16. Просеивают 8,640 кг полиэтиленгликоля 4000 и 5,760 кг моностеарата глицерина (гранулятор с вибратором, например, типа Frewitt® или Erweka®; размер ячеек: 0,8 мм).

17. Ингредиенты, полученные на стадии 16, добавляют к общей массе гранулированного продукта и перемешивают в смесителе со свободным смешением, например, типа Sonoco® или Röhnrade®, в течение приблизительно 20 мин (10 об/мин), получая требуемую конечную смесь для таблетирования.

## в) Стадия прессования

18. Смесь для таблетирования, полученную на стадии 17, прессуют в таблетки на роторной таблетировающей машине, например, типа Fette®, Korsh®, Kelian® или Coarty® (температура <20°C; ОВ (относительная влажность) <40%).

Пример 6: Состав композиции для таблетки массой 0,5 мг (1 мг основания соответствует 1,385 мг кислого малеата соединения А)

соединение А (кмл)	0,6925 (0,5 мг в пересчете на основание)
Polyplasdone XL USP/NF	20,00
моностеарат глицерина USP/NF	5,00
полоксалкол	1,00
лактоза 200 меш	17,8075
ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлоза) 3сPs	2,50
полиэтиленгликоль 400	3,00
адсорбированная вода	1,00
Всего	51 мг

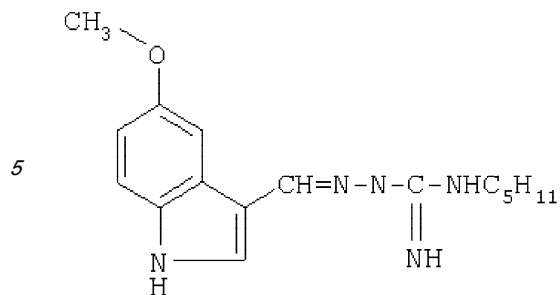
Пример 7: Состав композиции для таблетки массой 12 мг (1 мг основания соответствует 1.385 мг кислого малеата соединения А)

Процесс изготовления аналогичен процессу, используемому для изготовления таблеток массой 6 мг.

соединение А (кмл)	16,62 (12 мг в пересчете на основание)
Polyplasdone XL USP/NF	72,00
моностеарат глицерина USP/NF	18,00
полоксалкол	3,60
лактоза 200 меш	49,98
соединение А (кмл)	16,62 (12 мг в пересчете на основание)
ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлоза) 3сPs	9,0
полиэтиленгликоль 400	10,8
адсорбированная вода	4,00
Всего	184 мг

## Формула изобретения

1. Твердая фармацевтическая композиция для орального введения, предназначенная для предупреждения, модуляции или лечения висцеральной боли или ощущения дискомфорта, модулирования висцеральной чувствительности или восприятия, улучшения сенсорного восприятия растяжения прямой кишки и лечения дисфункции анальной регуляции, содержащая соединение А формулы



10 или его соли и разрыхлитель, который присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере 15 мас.% в расчете на общую массу композиции.

2. Композиция по п.1, содержащая разрыхлитель, который присутствует в количестве по меньшей мере 15 мас.% в расчете на общую массу композиции, и в которой указанный разрыхлитель выбирают из группы, включающей кросповидон, натрийгликолят крахмала, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, альгинат натрия и их смесь.

3. Композиция по п.1 или 2, в которой соединение А находится в виде кислой малеатной соли (кмл).

4. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что разрыхлитель присутствует в количестве от 20 до 60 мас.% в расчете на общую массу композиции.

5. Композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что разрыхлитель присутствует в количестве 40 мас.% в расчете на общую массу композиции.

6. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что разрыхлитель представляет собой кросповидон.

7. Композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая замасливатель.

8. Композиция по п.7, где замасливатель представляет собой моноэфир жирной кислоты и глицерина.

9. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где замасливатель включает смесь моностеарата глицерина и полиэтиленгликоля.

10. Композиция по любому из предыдущих пунктов, содержащая поверхностно-активное вещество.

11. Композиция по п.10, где поверхностно-активное вещество представляет собой полуксамер.

12. Композиция по п.11, имеющая следующие характеристики растворимости в воде или искусственном желудочном соке:

время (мин)	количество (в процентах)
5	30-70
15	80-100
30	95-100
60	100

13. Композиция по любому из предыдущих пунктов, предназначенная для получения лекарственного препарата для предупреждения, модуляции или лечения висцеральной боли или ощущения дискомфорта, модулирования висцеральной чувствительности или восприятия, улучшения сенсорного восприятия растяжения прямой кишки и лечения дисфункции анальной регуляции у субъекта, нуждающегося в этом.

14. Способ предупреждения, модуляции или лечения висцеральной боли или ощущения дискомфорта для модулирования висцеральной чувствительности или восприятия, улучшения сенсорного восприятия растяжения прямой кишки или лечения дисфункции анальной регуляции у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту эффективного количества композиции по пп.1-12.

Приоритет по пунктам:

21.08.1998 пп.1-14;

27.10.1998 пп.1-14;

05.05.1999 пп.1-14;

12.05.1999 пп.1-14.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50