



УКРАЇНА

(19) UA (11) 84266 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/20

A61K 47/22

A61K 31/166

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ДОЗОВАНА ЛІКАРСЬКА ФОРМА У ВИГЛЯДІ ТАБЛЕТКИ АБО ПЕЛЕТИ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ, ЯКА МІСТИТЬ ІНГІБІТОР PDE 4 ТА ПОЛІВІНІЛПІРОЛІДОН, СПОСОБИ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) 20040907576

(22) 19.02.2003

(24) 10.10.2008

(86) PCT/EP03/01650, 19.02.2003

(31) 02003811.3

(32) 20.02.2002

(33) EP

(31) 102 07 160.8

(32) 20.02.2002

(33) DE

(46) 10.10.2008, Бюл.№ 19, 2008 р.

(72) ДІТРИХ РАНГО, DE/DE, АЙСТЕТТЕР КЛАУС,  
НЕЙ ХАРТМУТ, DE/DE

(73) НІКОМЕД ГМБХ

(56) US 6348602 B1, 19.02.2002

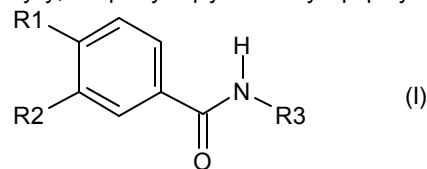
EP 1120120 A1, 01.08.2001

US 5340827 A, 23.08.1994

US 6218400 B1, 17.04.2001

US 6258833 B1, 10.07.2001

(57) 1. Дозована лікарська форма у вигляді таблетки або пелети, призначена для перорального введення в організм інгібітора PDE 4, що містить інгібітор PDE 4 разом з полівінілпіролідом (ПВП) як сполучним й одну або декілька інших прийнятних фармацевтичних допоміжних речовин, у якій інгібітор PDE 4 являє собою сполуку, вибрану з групи сполук формули (I)



у якій R1 означає дифторометоксигрупу,  
R2 означає циклопропілметоксигрупу і  
R3 означає 3,5-дихлоропірид-4-ил,  
солі цієї сполуки та N-оксид піридину та його солі,  
де згадана дозована лікарська форма з негайним  
вивільненням інгібітора PDE 4.

2. Дозована лікарська форма за п. 1, у якій інгібітор PDE 4 являє собою N-(3,5-дихлоропірид-4-ил)-3-циклопропілметокси-4-дифторометоксибензамід (рофлуміласт).

3. Дозована лікарська форма за п. 1, у якій інгібітор PDE 4 являє собою N-оксид піридину сполуки формули (I).

4. Дозована лікарська форма за п. 2, що містить рофлуміласт у разовій дозі від 0,01мг до 5мг, від 0,05мг до 2,5мг рофлуміласту або від 0,1мг до 0,5мг рофлуміласту.

5. Дозована лікарська форма за п. 1, у якій вміст у масових відсотках в перерахунку на масу остаточної дозованої лікарської форми ПВП становить від 1 до 5%.

6. Дозована лікарська форма за п. 1, у якій вміст у масових відсотках в перерахунку на масу остаточної дозованої лікарської форми ПВП становить від 2 до 3%.

7. Дозована лікарська форма за п. 1, у якій ПВП вибирають з групи, що містить колідон 25 з молекулярною масою 28000-34000, колідон 30 з молекулярною масою 44000-54000 та колідон 90 F з молекулярною масою 100000-1500000.

8. Дозована лікарська форма за п. 1, у якій фармацевтичні допоміжні речовини являють собою допоміжні речовини з групи наповнювачів, додаткових сполучних, розпушувачів для таблеток, змашувальних речовин або антиадгезивів, коригентів, буферних речовин, консервантів, барвників та емульгаторів.

9. Дозована лікарська форма за п. 1, у якій вміст у масових відсотках в перерахунку на масу остаточної дозованої лікарської форми сполучного (ПВП та, при необхідності, інші сполучні) становить від 0,5 до 20%.

10. Дозована лікарська форма за п. 8, яка являє собою таблетку, та де вміст у масових відсотках в перерахунку на масу остаточної дозованої лікарської форми наповнювача становить від 40 до 99%.

(13) C2

(11) 84266

(19) UA

11. Дозована лікарська форма за п. 8, у якій наповнювач вибирають з групи: карбонат кальцію, карбонат натрію, цукроспирти, такі як маніт, сорбіт, ксиліт або мальтит, крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль та крохмаль пшениці, мікрокристалічна целюлоза, сахариди, такі як глюкоза, лактоза, моногідрат лактози, левулоза, сахароза, декстроза та їх суміші.

12. Дозована лікарська форма за п. 11, у якій наповнювач вибирають з групи: кукурудзяний крохмаль, мікрокристалічна целюлоза, лактоза та їх суміші.

13. Дозована лікарська форма за п. 8, у якій змащувальні речовини або антиадгезиви вибирають з групи: стеарилфумарат натрію, стеарат магнію, стеарат кальцію, стеаринова кислота, тальк та колоїдний безводний діоксид кремнію.

14. Дозована лікарська форма за п. 1, яка являє собою таблетку.

15. Дозована лікарська форма за п. 14, у якій фармацевтичні допоміжні речовини являють собою щонайменше один наповнювач та щонайменше одну змащувальну речовину або антиадгезив.

16. Дозована лікарська форма за п. 14, яка містить:

рофлуміласт	0,125мг
моногідрат лактози	49,660мг
кукурудзяний крохмаль	13,390мг
полівідон K90	1,300мг
стеарат магнію (рослинний)	0,650мг.

17. Дозована лікарська форма за п. 14, яка містить:

рофлуміласт	0,250мг
моногідрат лактози	49,660мг
кукурудзяний крохмаль	13,390мг
полівідон K90	1,300мг
стеарат магнію (рослинний)	0,650мг.

18. Дозована лікарська форма за п. 14, яка містить:

рофлуміласт	0,500мг
моногідрат лактози	49,660мг
кукурудзяний крохмаль	13,390мг
полівідон K90	1,300мг
стеарат магнію (рослинний)	0,650мг.

19. Дозована лікарська форма за п. 1, яка містить твердий розчин інгібітора PDE 4 в сполучному ПВП як носії.

20. Дозована лікарська форма за п. 1, у якій твердий розчин являє собою твердий розчин з аморфною структурою, у якій інгібітор PDE 4 присутній у вигляді молекулярної дисперсії в матеріалі носія.

21. Спосіб одержання дозованої лікарської форми за п. 1, який полягає в тому, що (а) одержують суміш інгібітора PDE 4 формули (I) за п. 1 та фармацевтичних і допоміжних речовин і (б) отриману на стадії (а) суміш гранулюють з водним розчином ПВП.

22. Спосіб за п. 21, який додатково включає висушування гранул та, необов'язково, домішування інших фармацевтичних допоміжних речовин, змішування з антиадгезивом та пресування в таблетувальному пресі.

23. Спосіб за п. 21, який додатково включає переробку вологих продуктів, отриманих після гранулювання, в пелети.

24. Спосіб за п. 21, в якому процес гранулювання здійснюють в грануляторі з псевдорозрідженим шаром у відповідних умовах.

25. Спосіб за п. 21, який полягає в тому, що (а) інгібітор PDE 4 домішують до інших фармацевтичних допоміжних речовин у вигляді тритурації з фармацевтичними допоміжними речовинами.

26. Спосіб за п. 25, в якому тритурацію одержують подрібненням інгібітора PDE 4 разом з фармацевтичними допоміжними речовинами.

27. Спосіб за пп. 25 або 26, в якому фармацевтична допоміжна речовина являє собою наповнювач.

28. Спосіб за п. 21, який включає гранулювання суміші (а) інгібітора PDE 4 формули (I) за п. 1 або тритурації інгібітора PDE 4 формули (I) за п. 1 з кукурудзяним крохмалем, (б) кукурудзяного крохмалю та (с) моногідрату лактози з водним розчином ПВП, висушування гранул, змішування гранул з антиадгезивом та пресування в таблетувальному пресі.

29. Спосіб за п. 21, який включає гранулювання суміші (а) інгібітора PDE 4 формули (I) за п. 1 або тритурації інгібітора PDE 4 формули (I) за п. 1 з кукурудзяним крохмалем, (б) кукурудзяного крохмалю, (с) мікрокристалічної целюлози та (d) натрійкарбоксиметилкрохмалю з водним розчином ПВП, висушування гранул, змішування гранул з антиадгезивом та пресування в таблетувальному пресі.

30. Спосіб одержання дозованої лікарської форми за п. 1, який полягає в тому, що (а) одержують суміш фармацевтичних допоміжних речовин і (б) отриману на стадії (а) суміш гранулюють із суспензією інгібітора PDE 4 формули (I) за п. 1 у водному розчині ПВП.

31. Спосіб за п. 30, який включає гранулювання суміші кукурудзяного крохмалю та моногідрату лактози з суспензією інгібітора PDE 4 формули (I) за п. 1 у водному розчині ПВП, висушування гранул, змішування гранул з антиадгезивом та пресування в таблетувальному пресі.

32. Спосіб одержання дозованої лікарської форми за п. 1, який полягає в тому, що одержують твердий розчин ПВП і інгібітора PDE 4.

33. Спосіб за п. 32, в якому твердий розчин являє собою твердий розчин з аморфною структурою, у якій інгібітор PDE 4 формули (I) за п. 1 присутній у вигляді молекулярної дисперсії в ПВП.

34. Спосіб за п. 32, у якому твердий розчин виготовляють методом, що оснований на застосуванні розчинника, який полягає в розчиненні ПВП, інгібітора PDE 4 та, за необхідності, інших фармацевтичних допоміжних речовин у прийнятному розчиннику, з наступним видаленням розчинника шляхом розпилювального висушування, звичайного висушування, вакуумного висушування або висушування виморожуванням.

35. Спосіб за п. 32, у якому твердий розчин виготовляють методом змішування, де інгібітор PDE 4 та, за необхідності, інші фармацевтичні допоміжні речовини інтенсивно перемішують разом з ПВП.

36. Застосування сполуки формули (I) за п. 1 у виробництві дозованої лікарської форми за п. 1 для лікування або профілактики захворювання, яке розцінюється як таке, що можна вилікувати або попередити за допомогою інгібіторів PDE 4.

37. Застосування за п. 36, де захворювання вибирають з групи: астма або обструкції дихальних шляхів.

38. Застосування за п. 37, де захворювання являє собою ХОЗЛ (хронічне обструктивне захворювання легень).

Даний винахід стосується галузі фармацевтичної технології і, зокрема, дозованої лікарської форми у вигляді таблетки або пелети, призначеної для перорального введення в організм інгібітора PDE4 як діючої речовини при лікуванні таких захворювань, як астма або обструкція дихальних шляхів. Винахід стосується також способу одержання такої дозованої лікарської форми.

Інгібітори циклонуклеотид-фосфодіестерази (PDE) (насамперед типу 4) на сьогоднішній день становлять особливий інтерес як нове покоління діючих речовин, придатних для лікування запальних захворювань, насамперед запалень дихальних шляхів, зокрема астми або обструкції дихальних шляхів (наприклад хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ)). На даний час багато інгібіторів PDE 4 успішно проходять клінічні випробування.

У [заявках WO 00/50011 і WO 01/32165], які стосуються дозованих лікарських форм із контролем або уповільненням вивільнення інгібітора PDE 4, відзначається, що деякі інгібітори PDE 4, такі як Ariflo® (міжнародна непатентована назва (МНН) ціломіласт), при їх надходженні в організм у високих дозах несподівано можуть виявляти побічну дію на ЦНС. У вказаних [заявках WO 00/50011 і WO 01/32165] даний факт розглядається як особливий ризик, зв'язаний із застосуванням дозованих лікарських форм із негайним вивільненням діючої речовини, і тому інгібітор PDE4 Ariflo® (МНН ціломіласт) пропонується вводити в організм у дозованих лікарських формах з контролем або уповільненням його вивільненням.

У [патенті US 5286494] запропонована дозована лікарська форма для слабкорозчинного інгібітора PDE4 роліпраму з контролем або уповільненням його вивільненням. Однак процес виготовлення дозованих лікарських форм із контролем або уповільненням вивільнення слабкорозчинних діючих речовин може бути пов'язаний із складностями технічного і технологічного характеру, про що зазначається, наприклад, у вказаному [патенті US 5286494].

Діючі речовини з класу інгібіторів PDE4 можуть залежно від їх хімічної структури мати низьку розчинність у воді і водних системах. Так, зокрема, встановлена розчинність у воді інгібітора PDE4 N-(3,5-дихлорпірид-4-іл)-3-циклопропілметокси-4-диформетоксibenзаміду (МНН рофлуміласт), який описаний у [WO 95/01338], становить лише 0,53 мг/л при 21°C. Однак біодоступність лікарської речовини значно залежить від швидкості її вивільнення з фармацевтичної лікарської форми. Чим вище швидкість вивільнення лікарської речовини з

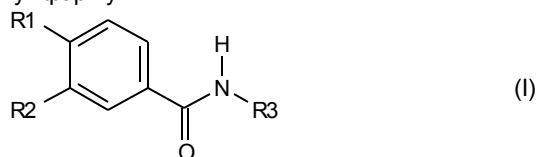
препарату і її розчинення, тим швидше відбувається її всмоктування. Отже, біодоступність слабкорозчинних у воді лікарських речовин часто обмежена їх розчинністю або швидкістю розчинення. Цим фактором пояснюються значні труднощі, пов'язані з виготовленням відповідних дозованих лікарських форм.

В основу даного винаходу була покладена задача запропонувати дозовану лікарську форму для перорального введення в організм слабкорозчинних інгібіторів PDE4, яка допускала б можливість її виготовлення способом, не зв'язаним із значними складностями технічного і технологічного характеру, і яка дозволяла б врахувати низьку розчинність слабкорозчинного інгібітора PDE4 і забезпечувала б швидку, прийнятну біодоступність слабкорозчинного інгібітора PDE4 і тим самим підвищення його концентрації в сироватці до рівня, необхідного для швидкого досягнення необхідного фармакологічного ефекту без прояву побічних дій.

Відповідно до винаходу несподівано було встановлено, що у відношенні дозованої лікарської форми для перорального введення в організм слабкорозчинного інгібітора PDE4 вказану задачу вдається вирішити за рахунок використання в ній полівінілпіролідону (ПВП) як сполучного. У порівнянні з дозованими лікарськими формами, у яких ПВП не використовується як сполучне, запропонована у винаході дозована лікарська форма має явно більш високі фармакокінетичні властивості. Так, зокрема, з погляду біодоступності слабкорозчинного інгібітора PDE4 при застосуванні запропонованих у винаході дозованих лікарських форм спостерігається більш швидке всмоктування лікарської речовини і тим самим більш швидкий прояв фармакологічного ефекту в порівнянні з дозованими лікарськими формами без ПВП. Запропонована у винаході дозована лікарська форма для перорального застосування переважно являє собою тверду дозовану лікарську форму у вигляді таблетки або пелети. Переважна при цьому тверда дозована лікарська і форма для перорального застосування з негайним вивільненням діючої речовини.

Відповідно до цього у винаході пропонується дозована лікарська форма у вигляді таблетки або пелети, призначена для перорального введення в організм слабкорозчинного інгібітора PDE4 і яка містить слабкорозчинний інгібітор PDE4 разом з полівінілпіролідом як сполучне й один або декілька інших прийнятних фармацевтичних допоміжних речовин (ексципієнтів).

Слабкорозчинний інгібітор PDE4 відповідно до винаходу переважно являє собою сполуку з групи сполук формули I



у якій

R1 означає C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкоксигрупу, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкілметоксигрупу або бензилоксигрупу, а

R2 означає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупу, яка повністю або частково заміщена фтором, або

R1 означає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупу, яка повністю або частково заміщена фтором, а

R2 означає C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкілметоксигрупу або бензилоксигрупу і

R3 означає феніл, піридил, феніл, заміщений замісниками R31, R32 і R33, або піридил, заміщений замісниками R34, R35, R36 і R37, де

R31 означає гідроксил, галоген, ціаногрупу, карбоксил, трифторметил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілкарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілкарбонілоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіламіногрупу або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілкарбоніламіногрупу,

R32 означає водень, гідроксил, галоген, аміногрупу, трифторметил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупу,

R33 означає водень, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупу,

R34 означає гідроксил, галоген, ціаногрупу, карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбоніл або аміногрупу,

R35 означає водень, галоген, аміногрупу або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл,

R36 означає водень або галоген і

R37 означає водень або галоген,

солі цих сполук і N-оксиди піридинів і їх солі.

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкоксигрупа являє собою, наприклад, циклопропілоксигрупу, циклобутилоксигрупу, циклопентилоксигрупу, циклогексилоксигрупу і циклогептилоксигрупу, серед яких переважні циклопропілоксигрупа, циклобутилоксигрупа і циклопентилоксигрупа.

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкілметоксигрупа являє собою, наприклад, циклопропілметоксигрупу, циклобутилметоксигрупу, циклопентилметоксигрупу, циклогексилметоксигрупу і циклогептилметоксигрупу, серед яких переважні циклопропілметоксигрупа, циклобутилметоксигрупа і циклопентилметоксигрупа.

Як приклади C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупи, яка повністю або частково заміщена фтором, можна назвати 1,2,2-трифторетокси-, 2,2,3,3,3-пентафторпропокси-, перфторетокси- і, зокрема, 1,1,2,2-тетрафторетокси-, трифторметокси-, 2,2,2-трифторетокси- і дифторметоксизалишки.

Під галогеном у контексті даного винаходу маються на увазі бром, хлор і фтор.

Під C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілом маються на увазі алкільні залишки з прямим або розгалуженим ланцюгом, які містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Як їх приклади можна назвати бутильні, ізобутильні, втор-

бутильні, трет-бутильні, пропільні, ізопропільні, етильні і метильні залишки.

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупа являє собою залишок, які крім атома кисню містять один з вищевказаних C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкільних залишків. Як такі приклади можна назвати метокси- і етоксизалишки.

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбоніл являє собою карбонільну групу, до якої приєднаний один з вищевказаних C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксизалишків. Як такі приклади можна назвати метоксикарбонільний (CH<sub>3</sub>O-CO-) і етоксикарбонільний (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-CO-) залишки.

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілкарбоніл являє собою карбонільну групу, до якої приєднаний один з вищевказаних C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкільних залишків. Як такий приклад можна назвати ацетильний залишок (CH<sub>3</sub>CO-).

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілкарбонілоксизалишки крім атома кисню містять один з вищевказаних C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілкарбонільних залишків. Як такий приклад можна назвати ацетоксизалишок (CH<sub>3</sub>CO-O-).

Як приклади моно- або ди- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіламінозалишків можна назвати метиламіно-, диметиламіно- і діетиламінозалишки.

Прикладом C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілкарбоніламінозалишку служить ацетиламінозалишок (-NH-CO-CH<sub>3</sub>).

Як приклади фенільних залишків, заміщених замісниками R31, R32 і R33, можна назвати такі залишки, як 2-ацетилфеніл, 2-амінофеніл, 2-бромфеніл, 2-хлорфеніл, 2,3-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 4-діетиламіно-2-метил феніл, 4-бром-2-трифторметил феніл, 2-карбокси-5-хлорфеніл, 3,5-дихлор-2-гідроксифеніл, 2-бром-4-карбокси-5-гідроксифеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2,5-дихлорфеніл, 2,4,6-трихлорфеніл, 2,4,6-трифторфеніл, 2,6-дибромфеніл, 2-ціанофеніл, 4-ціано-2-фторфеніл, 2-фторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2,6-дифторфеніл, 2-хлор-6-фторфеніл, 2-гідроксифеніл, 2-гідрокси-4-метоксифеніл, 2,4-дигідроксифеніл, 2-метоксифеніл, 2,3-диметоксифеніл, 2,4-диметоксифеніл, 2,6-диметоксифеніл, 2-диметиламінофеніл, 2-метилфеніл, 2-хлор-6-метилфеніл, 2,4-диметилфеніл, 2,6-диметилфеніл, 2,3-диметилфеніл, 2-метоксикарбонілфеніл, 2-трифторметилфеніл, 2,6-дихлор-4-метоксифеніл, 2,6-дихлор-4-ціанофеніл, 2,6-дихлор-4-амінофеніл, 2,6-дихлор-4-метоксикарбонілфеніл, 4-ацетиламіно-2,6-дихлорфеніл і 2,6-дихлор-4-етоксикарбонілфеніл.

Як приклади піридинільних залишків, заміщених замісниками R34, R35, R36 і R37, можна назвати такі залишки, як 3,5-дихлорпірид-4-ил, 2,6-діамінопірид-3-ил, 4-амінопірид-3-ил, 3-метилпірид-2-ил, 4-метилпірид-2-ил, 5-гідроксипірид-2-ил, 4-хлорпірид-3-ил, 3-хлорпірид-2-ил, 3-хлорпірид-4-ил, 2-хлорпірид-3-ил, 2,3,5,6-тетрафторпірид-4-ил, 3,5-дихлор-2,6-дифторпірид-4-ил, 3,5-дибромпірид-2-ил, 3,5-дибромпірид-4-ил, 3,5-дихлорпірид-4-ил, 2,6-дихлорпірид-3-ил, 3,5-диметилпірид-4-ил, 3-хлор-2,5,6-трифторпірид-4-ил і 2,3,5-трифторпірид-4-ил.

До солей, які можуть утворювати сполуки формули I, належать залежно від їх заміщення всі можливі кислотно-адитивні солі, але насамперед усі можливі солі з основами. Особливо при цьому можна назвати фармакологічно прийнятні солі з

неорганічними й органічними кислотами і основами, які звичайно використовуються у фармацевтичній технології. Фармакологічно неприйнятні солі, які можуть утворюватися, наприклад, як первинні продукти при одержанні сполук за винаходом в промисловому масштабі, відомими методами переводять або перетворюють у їх фармакологічно прийнятні солі. До відповідних фармакологічно прийнятних солей, по-перше, належать водорозчинні і водонерозчинні кислотно-адитивні солі, утворені, наприклад, з такими кислотами, як соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, оцтова кислота, лимонна кислота, D-глюконова кислота, бензойна кислота, 2-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, масляна кислота, сульфосаліцилова кислота, малеїнова кислота, лауринова кислота, яблучна кислота, фумарова кислота, янтарна кислота, щавлева кислота, винна кислота, ембонова кислота, стеаринова кислота, толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота або 1-гідрокси-2-нафтоїна кислота, при цьому кислоти використовують для солеутворення в еквімолярних кількостях або в кількостях, які відрізняються від них, залежно від того, чи є кислота одно- або багатосновною, а також залежно від конкретного типу солі, яку потрібно одержати.

До відповідних фармакологічно прийнятних солей, по-друге, належать також утворені з основами солі, які є найбільш переважними. Як приклад подібних основних солей можна назвати солі літію, натрію, калію, кальцію, алюмінію, магнію, титану, амонію, меглуміну або гуанідинію, при цьому такі основи також використовують для солеутворення в еквімолярних кількостях або в кількостях, які відрізняються від них.

До переважних сполук формули I належать сполуки, у яких

R1 означає C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкоксигрупу, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкілметоксигрупу або бензилоксигрупу, а R2 означає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупу, яка повністю або частково заміщена фтором, або

R1 означає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупу, яка повністю або частково заміщена фтором, а

R2 означає C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкілметоксигрупу або бензилоксигрупу і

R3 означає феніл, піридил, феніл, заміщений замісниками R31, R32 і R33, або піридил, заміщений замісниками R34, R35, R36 і R37, де

R31 означає галоген, ціаногрупу, карбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупу або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксикарбоніл,

R32 означає водень, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупу,

R33 означає водень, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупу,

R34 означає галоген або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл,

R35 означає водень або галоген,

R36 означає водень або галоген і

R37 означає водень або галоген,

солі цих сполук, а також N-оксиди піридинів і їх солі.

До більш переважних сполук формули I належать сполуки, у яких

R1 означає C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкоксигрупу, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкілметоксигрупу або бензилоксигрупу, а

R2 означає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупу, яка повністю або частково заміщена фтором, або

R1 означає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупу, яка повністю або частково заміщена фтором, а

R2 означає C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкілметоксигрупу або бензилоксигрупу і

R3 означає 2-бромфеніл, 2,6-дихлор-4-етоксикарбонілфеніл, 2,6-диметоксифеніл, 4-ціано-2-фторфеніл, 2,4,6-трифторфеніл, 2-хлор-6-метилфеніл, 2,6-диметилфеніл, 2,6-дифторфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 3,5-дихлорпірид-4-ил, 3-метилпірид-2-ил, 2-хлорпірид-3-ил, 3,5-дибромпірид-2-ил, 2,3,5,6-тетрафторпірид-4-ил, 3-хлор-2,5,6-трифторпірид-4-ил, 3,5-дихлор-2,6-дифторпірид-4-ил або 2,6-дихлорпірид-3-ил,

солі цих сполук, а також N-оксиди піридинів і їх солі.

До найбільш переважних сполук формули I належать сполуки, у яких

R1 означає диформетоксигрупу,

R2 означає циклопропілметоксигрупу і

R3 означає 2-бромфеніл, 2,6-дихлор-4-етоксикарбонілфеніл, 2,6-диметоксифеніл, 4-ціано-2-фторфеніл, 2,4,6-трифторфеніл, 2-хлор-6-метилфеніл, 2,6-диметилфеніл, 2,6-дифторфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 3,5-дихлорпірид-4-ил, 3-метилпірид-2-ил, 2-хлорпірид-3-ил, 3,5-дибромпірид-2-ил, 2,3,5,6-тетрафторпірид-4-ил, 3-хлор-2,5,6-трифторпірид-4-ил, 3,5-дихлор-2,6-дифторпірид-4-ил або 2,6-дихлорпірид-3-ил,

солі цих сполук, а також N-оксиди піридинів і їх солі.

Особливо переважною сполукою формули I є сполука, у якому

R1 означає диформетоксигрупу,

R2 означає циклопропілметоксигрупу і

R3 означає 3,5-дихлорпірид-4-ил, солі цієї сполуки, а також N-оксид піридину і його солі.

Хімічна назва цієї сполуки звучить як N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-3-циклопропілметокси-4-диформетоксибензамід (MHN рофлуміласт).

Слабкорозчинний інгібітор PDE4 переважно являє собою інгібітор PDE4, розчинність якого у воді при температурі від 15 до 25°C, зокрема при 21°C, менше або дорівнює 100мг/л, насамперед менше або дорівнює 1мг/л. Подібна сполука найбільш переважно є однією із сполук формули I.

Вказані вище сполуки формули I та їх застосування як інгібіторів фосфодіестерази (PDE) типу 4 описані в [заявці WO 95/01338].

До переліку інших прийнятних фармацевтичних допоміжних речовин, які можуть використовуватися в запропонованій у винаході дозованій лікарській формі, належать такі фармацевтичні допоміжні речовини, як наповнювачі, додаткові сполучні, розпушувачі для таблеток або ж змашувальні речовини й антиадгезиви. Як приклад інших прийнятних допоміжних речовин, які можна включати до складу запропонованої у винаході дозованої лікарської форми, можна назвати коригенти (такі як ароматизатори і підсолоджувальні речовини), буферні речовини, консерванти, барвники

(такі як жовтий або червоний оксид заліза) або ж емульгатори. Ароматизатори звичайно додають у кількості від 0,05 до 1мас.%. Іншими прикладами коригентів, які додають для одержання потрібного результату, є кислоти, такі як лимонна кислота, підсолоджувальні речовини, такі як сахарин, аспартам, цикламат натрію або мальтол.

Застосовуваний відповідно до винаходу полівінілпіролідон (ПВП) являє собою, зокрема, водорозчинний ПВП із середньою молекулярною масою більш 2000, переважно більше 20000. Як такі приклади можна назвати колідон 12 PF (молекулярна маса 2000-3000), колідон 17 PF (молекулярна маса 7000-11000), колідон 25 (молекулярна маса 28000-34000), колідон 30 (молекулярна маса 44000-54000), колідон 90 F (молекулярна маса 1000000-1500000). Переважні ПВП із високою молекулярною масою, такі, наприклад, як колідон 25, колідон 30 і колідон 90 F.

Додатково до ПВП при необхідності можна використовувати й інші сполучні, такі як полівінілацетат (наприклад Kollidon® VA 64), желатин, рослинний клей на основі кукурудзяного крохмалю, попередньо набряклі крохмалі (Starch 1500), гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) або гідроксипропілцелюлозу (L-ГПЦ).

До придатних для застосування відповідно до винаходу наповнювачів належать такі наповнювачі, як карбонат кальцію (наприклад MagGran® CC або Destab® 95) і карбонат натрію, цукроспирти, зокрема маніт (наприклад Perlitol® або Parteck® M), сорбіт (наприклад Karlon®), ксиліт або мальтит, крохмалі, зокрема кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль і крохмаль пшениці, мікрокристалічна целюлоза, сахариди, зокрема глюкоза, лактоза (наприклад моногідрат лактози), левулоза, сахароза і декстроза. Вказані наповнювачі за необхідності можна використовувати й у різних сумішах між собою. Кукурудзяний крохмаль, мікрокристалічна целюлоза і лактоза є переважними наповнювачами.

Як приклад прийнятних змащувальних речовин і антиадгезивів можна назвати натрійстеарилфумарат, стеарат магнію, стеарат кальцію, стеаринову кислоту, тальк і колоїдний безводний діоксид кремнію (аеросил).

До придатних для застосування відповідно до винаходу розпушувачів належать, зокрема, нерозчинний полівінілпіролідон (нерозчинний ПВП, кросповідон), натрійкарбоксиметилкрохмаль (натрійкрохмальгліколят), натрійкарбоксиметилцелюлоза, альгінова кислота, а також крохмалі, здатні виконувати функцію розпушувача (наприклад Starch 1500).

Вміст інгібітора PDE4 (у масових відсотках у перерахунку на масу остаточної дозованої лікарської форми) у запропонованій у винаході дозованій лікарській формі залежно від природи інгібітора PDE4 звичайно становить від 0,01 до 50мас.%. Переважний вміст інгібітора PDE4 у дозованій лікарській формі становить до 20мас.%.

Вміст сполучного (ПВП і за необхідності інших сполучних) (у масових відсотках у перерахунку на масу остаточної дозованої лікарської форми) відповідно до винаходу переважно становить від 0,5

до 20мас.%. Переважний вміст ПВП у дозованій лікарській формі становить від 1 до 5мас.%, найбільш переважно від 2 до 3мас.%.

Вміст наповнювача (у масових відсотках у перерахунку на масу остаточної дозованої лікарської форми) у запропонованій у винаході таблетці переважно становить від 40 до 99мас.%. Переважний вміст наповнювача в дозованій лікарській формі становить від 60 до 97мас.%.

Вміст розпушувача (у масових відсотках у перерахунку на масу остаточної дозованої лікарської форми) у таблетці, яка швидко розпадається, звичайно може досягати 35мас.%. Переважний вміст розпушувача в дозованій лікарській формі становить від 2 до 20мас.%. Найбільш переважний вміст розпушувача в дозованій лікарській формі становить від 5 до 10мас.%.

Вміст змащувальної речовини або антиадгезиву (у масових відсотках у перерахунку на масу остаточної дозованої лікарської форми) у таблетці, яка швидко розпадається, звичайно становить від 0,1 до 5мас.%. Переважний вміст змащувальної речовини або антиадгезиву в дозованій лікарській формі становить від 0,3 до 3мас.%. Найбільш переважний вміст змащувальної речовини або антиадгезиву в дозованій лікарській формі становить від 0,5 до 2мас.%.

В одному з переважних варіантів здійснення винаходу запропонована в ньому дозована лікарська форма являє собою таблетку. У цьому випадку до складу такої таблетки крім слабкорозчинного інгібітора PDE4 і ПВП переважно включати також як інші фармацевтичні допоміжні речовини принаймні один наповнювач і принаймні одну змащувальну речовину або антиадгезив.

Запропонований у винаході фармацевтичний препарат можна одержувати методами, відомими за їх застосуванням при виробництві таблеток і пелетів.

В одному з варіантів здійснення винаходу запропоновану в ньому лікарську форму виготовляють одержанням твердого розчину слабкорозчинного інгібітора PDE4 у сполучному ПВП як носій. Для одержання такого розчину можна використувати, наприклад, заснований на застосуванні розчинника метод, який полягає в розчиненні ПВП, інгібітора PDE4 і за необхідності інших фармацевтичних допоміжних речовин у прийнятному розчиннику з наступним видаленням розчинника шляхом розпилювального сушіння, звичайного сушіння, вакуумного сушіння або сушіння виморожуванням. Відповідно до винаходу несподівано було встановлено, що вказаний твердий розчин можна також одержувати заснованим на змішуванні методом, який полягає в змішуванні слабкорозчинного інгібітора PDE4 і за необхідності інших фармацевтично допоміжних речовин із ПВП і їх інтенсивному перемішуванні.

Даний винахід стосується також твердого розчину слабкорозчинного інгібітора PDE4 у сполучному ПВП як носій. Під твердим розчином інгібітора PDE4 у сполучному ПВП як носія в контексті даного винаходу мається на увазі твердий розчин з аморфною структурою, у якій інгібітор PDE4 при-

сутній у вигляді молекулярної дисперсії в матеріалі носія.

Твердий розчин у випадку його подальшої переробки в таблетки або пелети можна відомими фахівцям методами переробляти як інгредієнт, який представляє собою діючу речовину, разом з іншими інгредієнтами, до яких належать наповнювачі, сполучні, розпушувачі і зм'яцувальні речовини, у запропоновані у винаході дозовані лікарські форми для перорального застосування.

Відповідно до цього винахід стосується також способу одержання дозованої лікарської форми у вигляді таблетки або пелети, призначеної для перорального введення в організм інгібітора PDE4, який полягає в тому, що (а) одержують матеріал, який містить діючу речовину, у вигляді твердого розчину слабкорозчинного інгібітора PDE4 у ПВП, (б) одержують суміш матеріалу, який містить діючу речовину, і фармацевтичних допоміжних речовин і (в) отриману на стадії (б) суміш гранулюють з водним розчином ПВП.

Якщо запропоновані у винаході дозовані лікарські форми являють собою таблетки, то отримані на стадії (в) гранули можна після їх сушіння і змішування із зм'яцувальними речовинами або антиадгезивами піддавати пресуванню в таблетувальному пресі. Якщо запропоновані у винаході дозовані лікарські форми являють собою пелети, то отримані на стадії (в) вологі гранули можна переробляти у відповідні пелети шляхом екструзування/сфероїдизації. В іншому варіанті матеріал, який містить діючу речовину, який представляє собою твердий розчин слабкорозчинного інгібітора PDE4 у ПВП, можна наносити з дисперсій/суспензій у прийнятному розчиннику на носії, які мають форму пелет, (наприклад нонпарелі або пелети, які містять ГПМЦ).

У наступному переважному варіанті здійснення винаходу запропоновану в ньому дозовану лікарську форму одержують гранулюванням суміші, яка містить діючу речовину і фармацевтичні допоміжні речовини, з водним розчином ПВП, сушінням отриманих гранул і за необхідності примішуванням інших фармацевтичних допоміжних речовин. Отриманий після гранулювання вологий продукт можна потім піддавати подальшій переробці в пелети і після цього розфасовувати в капсули. Висушені гранули, при необхідності після примішування до них інших фармацевтичних допоміжних речовин, можна після змішування з антиадгезивом пресувати в таблетувальному пресі. Процес гранулювання переважно проводити в грануляторі з псевдозрідженим шаром у відповідних умовах. Крім цього діючу речовину за необхідності можна примішувати до інших фармацевтичних допоміжних речовин у вигляді порошку (тритурації), отриманого розтиранням з фармацевтичною допоміжною речовиною (насамперед з наповнювачем). Подібний підхід найбільш переважно використовувати в тих випадках, коли вміст діючої речовини в дозованій лікарській формі повинен становити менше 5мас.%. Подібну тритурацію звичайно можна одержувати подрібнюванням діючої речовини разом з фармацевтичною допоміжною речовиною (насамперед з наповнювачем).

Відповідно до цього винахід стосується також способу одержання дозованої лікарської форми у вигляді таблетки або пелети, призначеної для перорального введення в організм інгібітора PDE 4, який полягає в тому, що

а) готують суміш діючої речовини і фармацевтичних допоміжних речовин і

б) отриману на стадії а) суміш гранулюють з водним розчином ПВП.

Запропоновану у винаході дозовану лікарську форму найбільш переважно одержувати гранулюванням суміші з

(а) слабкорозчинного інгібітора PDE4 або тритурації слабкорозчинного інгібітора PDE 4 з кукурудзяним крохмалем,

(б) кукурудзяного крохмалю і

(в) моногідрату лактози

з водним розчином ПВП, сушінням отриманих гранул, їх змішуванням з антиадгезивом і пресуванням отриманої суміші в таблетувальному пресі. Слабкорозчинним інгібітором PDE4 у цьому випадку найбільш переважно є рофлуміласт, одна з його солей, N-оксид піридину або одна з його солей.

В іншому варіанті запропоновану у винаході дозовану лікарську форму найбільш переважно одержувати гранулюванням суміші з

(а) слабкорозчинного інгібітора PDE4 або тритурації слабкорозчинного інгібітора PDE 4 з кукурудзяним крохмалем,

(б) кукурудзяного крохмалю,

(в) мікрористалічної целюлози і

(г) натрійкарбоксиметилкрохмалю

з водним розчином ПВП, сушінням отриманих гранул, їх змішуванням з антиадгезивом і пресуванням отриманої суміші в таблетувальному пресі. Слабкорозчинним інгібітором PDE4 у цьому випадку найбільш переважно є рофлуміласт, одна з його солей, N-оксид піридину або одна з його солей.

В іншому переважному варіанті здійснення винаходу запропоновану в ньому дозовану лікарську форму одержують гранулюванням суміші фармацевтичних допоміжних речовин із суспензією діючої речовини у водному розчині ПВП, сушінням отриманих гранул і за необхідності примішуванням інших фармацевтичних допоміжних речовин. Отриманий таким шляхом продукт можна, за необхідності після примішування до нього антиадгезиву, пресувати в таблетувальному пресі. Процес гранулювання переважно проводити в грануляторі з псевдозрідженим шаром у відповідних умовах.

Відповідно до цього винахід стосується також способу одержання дозованої лікарської форми у вигляді таблетки або пелети, призначеної для перорального введення в організм інгібітора PDE4, який полягає в тому, що

а) готують суміш фармацевтичних допоміжних речовин і

б) отриману на стадії (а) суміш гранулюють із суспензією діючої речовини у водному розчині ПВП.

Запропоновану у винаході дозовану лікарську форму найбільш переважно одержувати гранулюванням суміші кукурудзяного крохмалю і моногід-

рату лактози разом із суспензією слабкорозчинного інгібітора PDE4 у водному розчині ПВП, сушінням отриманих гранул, їх змішуванням з антиадгезивом і пресуванням отриманої суміші в таблетувальному пресі.

Відповідно до винаходу несподівано було встановлено, що запропоновані в ньому дозовані лікарські форми, отримані з використанням фізичних сумішей або тритурацій слабкорозчинного інгібітора PDE4 з наповнювачем (отриманих, наприклад, подрібненням, інтенсивним перемішуванням або екструзією) шляхом їх гранулювання з водними розчинами ПВП або отримані шляхом гранулювання з використанням суспензій інгібіторів PDE4 у водних розчинах ПВП, мають такі ж переважні властивості щодо забезпечення біодоступності слабкорозчинного інгібітора PDE4, як і дозовані лікарські форми, при виготовленні яких спочатку одержують тверді розчини ПВП і інгібітора PDE4. Сказане означає, що взаємодії, які відбуваються між ПВП і слабкорозчинним інгібітором PDE4 у процесі виготовлення запропонованих у винаході дозованих лікарських форм на основі фізичних сумішей або тритурацій слабкорозчинного інгібітора PDE4 з наповнювачем, які у подальшому гранулюють з водними розчинами ПВП, або в процесі їх виготовлення шляхом гранулювання з використанням суспензій інгібіторів PDE4 у водних розчинах ПВП, несподівано подібні до взаємодій, які відбуваються у твердому розчині ПВП і інгібітора PDE4. Тому при виробництві запропонованих у винаході дозованих лікарських форм можна також відмовитися від технічно більш складного в здійсненні варіанта, який передбачає одержання твердого розчину заснованим на застосуванні розчинника методом.

#### Короткий опис креслення

На доданому до опису кресленні показані графіки, які відображають зміну в часі середньої концентрації рофлуміласту в сироватці після його перорального введення в дозі 0,5мг (2 таблетки по 0,25мг у кожній) з використанням запропонованих у винаході дозованих лікарських форм, а також для порівняння показаний аналогічний графік для дозованої лікарської форми, яка не містить ПВП.

Нижче на прикладах розглянуті методи виготовлення запропонованих у винаході таблеток і препаратів. Наведені нижче приклади служать винятково для ілюстрації винаходу і більш докладного пояснення його основних принципів і не обмежують його обсяг.

#### Приклади

Виготовлення запропонованих у винаході таблеток

##### Приклад А

Дані про масову кількість інгредієнтів вказані в перерахунку на одну таблетку із вмістом рофлуміласту 0,1мг:

1. рофлуміласт (мікронізований)	0,100мг
2. моногідрат лактози	49,660мг
3. кукурудзяний крохмаль	13,390мг
4. полівідон К90	1,300мг
5. стеарат магнію (рослинний)	0,650мг
Всього	65,100мг

Одержання: Інгредієнт (1) змішують з частиною від усієї передбаченої кількості інгредієнта (3) і з отриманої суміші в планетарному млині готують тритурацію. Отриману тритурацію разом з інгредієнтом (2) і іншою кількістю інгредієнта (3) завантажують у робочий резервуар грануляційної системи з псевдозрідженим шаром, на частинки тритурації розпиленням наносять 5%-ний грануляційний розчин інгредієнта (4) в очищеній воді і сушать у прийнятних умовах. Потім до гранул додають інгредієнт (5) і отриману після перемішування суміш пресують у таблетувальному пресі в таблетки із середньою масою 65,1мг.

##### Приклад Б

Дані про масову кількість інгредієнтів вказані в перерахунку на одну таблетку із вмістом рофлуміласту 0,125мг:

1. рофлуміласт	0,125мг
2. моногідрат лактози	49,660мг
3. кукурудзяний крохмаль	13,390мг
4. полівідон К90	1,300мг
5. стеарат магнію (рослинний)	0,650мг
Всього	65,125мг

Одержання: Інгредієнт (1) змішують з частиною від усієї передбаченої кількості інгредієнта (3) і з отриманої суміші в планетарному млині готують тритурацію. Отриману тритурацію разом з інгредієнтом (2) і іншою кількістю інгредієнта (3) завантажують у робочий резервуар грануляційної системи з псевдозрідженим шаром, на частинки тритурації розпиленням наносять 5%-ний грануляційний розчин інгредієнта (4) в очищеній воді і сушать у прийнятних умовах. Потім до гранул додають інгредієнт (5) і отриману після перемішування суміш пресують у таблетувальному пресі в таблетки із середньою масою 65,125мг.

##### Приклад В

Дані про масову кількість інгредієнтів вказані в перерахунку на одну таблетку із вмістом рофлуміласту 0,25мг:

1. рофлуміласт	0,250мг
2. мікрокристалічна целюлоза	33,900мг
3. кукурудзяний крохмаль	2,500мг
4. полівідон К90	2,250мг
5. натрійкарбоксиметилкрохмаль (тип А)	20,000мг
6. стеарат магнію (рослинний)	0,600мг
Всього	59,500мг

Одержання: Інгредієнт (1) змішують з частиною від усієї передбаченої кількості інгредієнта (3) і з отриманої суміші в планетарному млині готують тритурацію. Отриману тритурацію разом з інгредієнтами (2) і (5) і іншою кількістю інгредієнта (3) завантажують у робочий резервуар грануляційної системи з псевдозрідженим шаром, на частинки тритурації розпиленням наносять 5%-ний грануляційний розчин інгредієнта (4) в очищеній воді і сушать у прийнятних умовах. Потім до гранул додають інгредієнт (6) і отриману після перемішування суміш пресують у таблетувальному пресі в таблетки із середньою масою 59,5мг.

##### Приклад Г

Дані про масову кількість інгредієнтів вказані в перерахунку на одну таблетку із вмістом рофлуміласту 0,25мг:

1. рофлуміласт	0,250мг
2. моногідрат лактози	49,660мг
3. кукурудзяний крохмаль	13,390мг
4. полівідон K90	1,300мг
5. стеарат магнію (рослинний)	0,650мг
Всього	65,250мг

Одержання: Інгрідієнт (1) змішують з частиною від усієї передбаченої кількості інгрідієнта (3) і з отриманої суміші в планетарному млині готують тритурацію. Отриману тритурацію разом з інгрідієнтом (2) і іншою кількістю інгрідієнта (3) завантажують у робочий резервуар грануляційної системи з псевдозрідженим шаром, на частинки тритурації розпиленням наносять 5%-ний грануляційний розчин інгрідієнта (4) в очищеній воді і сушать у прийнятних умовах. Потім до гранул додають інгрідієнт (5) і отриману після перемішування суміш пресують у таблетувальному пресі в таблетки із середньою масою 65,25мг.

#### Приклад Д

Дані про масову кількість інгрідієнтів вказані в перерахунку на одну таблетку із вмістом рофлуміласту 0,5мг:

1. рофлуміласт	0,500мг
2. моногідрат лактози	49,660мг
3. кукурудзяний крохмаль	13,390мг
4. полівідон K90	1,300мг
5. стеарат магнію (рослинний)	0,650мг
Всього	65,500мг

Одержання: Інгрідієнт (1) змішують з частиною від усієї передбаченої кількості інгрідієнта (3) і з отриманої суміші в планетарному млині готують тритурацію. Отриману тритурацію разом з інгрідієнтом (2) і іншою кількістю інгрідієнта (3) завантажують у робочий резервуар грануляційної системи з псевдозрідженим шаром, на частинки тритурації розпиленням наносять 5%-ний грануляційний розчин інгрідієнта (4) в очищеній воді і сушать у прийнятних умовах. Потім до гранул додають інгрідієнт (5) і отриману після перемішування суміш пресують у таблетувальному пресі в таблетки із середньою масою 65,500мг.

#### Приклад Е

Дані про масову кількість інгрідієнтів вказані в перерахунку на одну таблетку із вмістом рофлуміласту 0,5мг:

1. рофлуміласт	0,500мг
2. моногідрат лактози	99,320мг
3. кукурудзяний крохмаль	26,780мг
4. полівідон K90	2,600мг
5. стеарат магнію (рослинний)	1,300мг
Всього	130,500мг

Одержання: Інгрідієнт (1) змішують з частиною від усієї передбаченої кількості інгрідієнта (3) і з отриманої суміші в планетарному млині готують тритурацію. Отриману тритурацію разом з інгрідієнтом (2) і іншою кількістю інгрідієнта (3) завантажують у робочий резервуар грануляційної системи з псевдозрідженим шаром, на частинки тритурації розпиленням наносять 5%-ний грануляційний розчин інгрідієнта (4) в очищеній воді і сушать у прийнятних умовах. Потім до гранул додають інгрідієнт (5) і отриману після перемішування суміш пресують у таблетувальному пресі в таблетки із середньою масою 130,5мг.

#### Приклад Є

Дані про масову кількість інгрідієнтів вказані в перерахунку на одну таблетку із вмістом рофлуміласту 2,5мг:

1. рофлуміласт	2,500мг
2. мікрокристалічна целюлоза	33,900мг
3. кукурудзяний крохмаль	2,500мг
4. полівідон K90	2,250мг
5. натрійкарбоксиметилкрохмаль (тип А)	20,000мг
6. стеарат магнію (рослинний)	0,600мг
Всього	61,750мг

Одержання: Інгрідієнт (1) змішують з частиною від усієї передбаченої кількості інгрідієнта (3) і з отриманої суміші в планетарному млині готують тритурацію. Отриману тритурацію разом з інгрідієнтами (2) і (5) і іншою кількістю інгрідієнта (3) завантажують у робочий резервуар грануляційної системи з псевдозрідженим шаром, на частинки тритурації розпиленням наносять 5%-ний грануляційний розчин інгрідієнта (4) в очищеній воді і сушать у прийнятних умовах. Потім до гранул додають інгрідієнт (6) і отриману після перемішування суміш пресують у таблетувальному пресі в таблетки із середньою масою 61,75мг.

#### Приклад Ж

Виготовлення таблеток, які містять як діючу речовину рофлуміласт у кількості 0,1мг (дані про масову кількість інгрідієнтів вказані в перерахунку на партію з 70000 таблеток):

1. рофлуміласт (мікронізований)	7,000г
2. моногідрат лактози	3476,200г
3. кукурудзяний крохмаль	937,300г
4. полівідон K90	91,000г
5. стеарат магнію (рослинний)	45,500г
Всього	4557,000г

Одержання: Інгрідієнт (1) змішують з 70г інгрідієнта (3) і з отриманої суміші в планетарному млині готують тритурацію. Отриману тритурацію разом з інгрідієнтом (2) і іншою кількістю інгрідієнта (3) завантажують у робочий резервуар грануляційної системи з псевдозрідженим шаром і на частинки тритурації розпиленням наносять 5%-ний грануляційний розчин інгрідієнта (4) в очищеній воді (тиск розпилення: 3 бари, температура продукту: 28-33°C, витрата потоку повітря протягом першої третини від усієї тривалості процесу розпилення: 100м<sup>3</sup>/год, витрата потоку повітря впродовж іншої частини процесу розпилення: 150м<sup>3</sup>/год, температура повітря на вході: 40-70°C, продуктивність при розпиленні: 30-40г/хв). Після завершення процесу розпилення отриманий продукт сушать доти, поки його температура не досягне 34°C. Після цього гранули просіюють через сито з нержавіючої сталі з розміром комірок 0,8мм і після визначення відносної поверхневої вологості гранул її значення доводять до 20-50%. Потім до гранул додають інгрідієнт (5) і отриману після перемішування суміш пресують у таблетувальному пресі в таблетки із середньою масою 65,1мг.

#### Приклад З

Виготовлення таблеток, які містять як діючу речовину рофлуміласт у кількості 0,25мг (дані про масову кількість інгрідієнтів вказані в перерахунку на партію з 70000 таблеток):

1. рофлуміласт (мікронізований)	35,000г
2. моногідрат лактози	3476,200г
3. кукурудзяний крохмаль	937,300г
4. полівідон K90	91,000г
5. стеарат магнію (рослинний)	45,500г
Всього	4585,000г

Одержання: 19,25г інгредієнта (1) змішують з 192,5г інгредієнта (3) і з отриманої суміші в планетарному млині готують тритурацію. Отриману тритурацію разом з інгредієнтом (2) і іншою кількістю інгредієнта (3) завантажують у робочий резервуар грануляційної системи з псевдозрідженим шаром і на частинки тритурації розпиленням наносять 5%-ний грануляційний розчин інгредієнта (4) в очищеній воді (тиск розпилення: 3 бари, температура продукту: 28-33°C, витрата потоку повітря протягом першої третини від усієї тривалості процесу розпилення: 100м<sup>3</sup>/год, витрата потоку повітря впродовж іншої частини процесу розпилення: 150м<sup>3</sup>/год, температура повітря на вході: 40-70°C, продуктивність при розпиленні: 30-40г/хв). Після завершення процесу розпилення отриманий продукт сушать доти, поки його температура не досягне 34°C. Після цього гранули просіюють через сито з нержавіючої сталі з розміром комірок 0,8мм і після визначення відносної поверхневої вологості гранул її значення доводять до 20-50%. Потім до гранул додають інгредієнт (5) і отриману після перемішування суміш пресують у таблетувальному пресі в таблетки із середньою масою 65,5мг.

#### Приклад II

Виготовлення таблеток, які містять як діючу речовину рофлуміласт у кількості 0,1мг (дані про масову кількість інгредієнтів вказані в перерахунку на партію з 70000 таблеток):

1. рофлуміласт (мікронізований)	7,000г
2. моногідрат лактози	3476,200г
3. кукурудзяний крохмаль	937,300г
4. полівідон K90	91,000г
5. стеарат магнію (рослинний)	45,500г
Всього	4557,000г

Одержання: Інгредієнт (1) до гомогенності суспендують у грануляційному розчині інгредієнта (4) в очищеній воді. Інгредієнти (2) і (3) завантажують у робочий резервуар грануляційної системи з псевдозрідженим шаром і гранулюють з описаною вище грануляційною суспензією, а потім сушать. Потім до гранул додають інгредієнт (5) і отриману після перемішування суміш пресують у таблетувальному пресі в таблетки із середньою масою 65,1мг.

#### Приклад I

Виготовлення таблеток, які містять як діючу речовину рофлуміласт у кількості 0,25мг (дані про масову кількість інгредієнтів вказані в перерахунку на партію з 70000 таблеток):

1. рофлуміласт (мікронізований)	35,000г
2. моногідрат лактози	3476,200г
3. кукурудзяний крохмаль	937,300г
4. полівідон K90	91,000г
5. стеарат магнію (рослинний)	45,500г
Всього	4585,000г

Одержання: Інгредієнт (1) до гомогенності суспендують у грануляційному розчині інгредієнта (4) в очищеній воді. Інгредієнти (2) і (3) заванта-

жують у робочий резервуар грануляційної системи з псевдозрідженим шаром і гранулюють з описаною вище грануляційною суспензією, а потім сушать. Потім до гранул додають інгредієнт (5) і отриману після перемішування суміш пресують у таблетувальному пресі в таблетки із середньою масою 65,25мг.

#### Приклад II

Дані про масову кількість інгредієнтів вказані в перерахунку на одну таблетку із вмістом рофлуміласту 0,25мг:

1. рофлуміласт	0,250мг
2. моногідрат лактози	49,660мг
3. картопляний крохмаль	10,000мг
4. кукурудзяний крохмаль	3,590мг
5. ПВП 25	1,500мг
6. стеарат магнію (рослинний)	0,650мг
Всього	65,650мг

Одержання: 3 інгредієнта (4) і води готують дисперсію, у якій потім до гомогенності суспендують інгредієнт (1). Інгредієнт (5) розчиняють у воді і додають до цієї дисперсії. З використанням цієї дисперсії в грануляційній системі з псевдозрідженим шаром у прийнятних умовах гранулюють інгредієнти (2) і (3). Потім до гранул додають інгредієнт (6) і отриману після перемішування суміш пресують у таблетувальному пресі в таблетки із середньою масою 65,650мг.

#### Приклад K

Дані про масову кількість інгредієнтів вказані в перерахунку на одну таблетку із вмістом рофлуміласту 0,25мг:

1. рофлуміласт	0,250мг
2. моногідрат лактози	49,660мг
3. кукурудзяний крохмаль	13,390мг
4. полівідон K90	1,300мг
5. желатин	1,300мг
6. стеарат магнію (рослинний)	0,650мг
Всього	66,550мг

Одержання: Інгредієнт (1) змішують з частиною від усієї передбаченої кількості інгредієнта (3) і з отриманої суміші в планетарному млині готують тритурацію. Отриману тритурацію разом з інгредієнтом (2) і іншою кількістю інгредієнта (3) завантажують у робочий резервуар грануляційної системи з псевдозрідженим шаром, на частинки тритурації розпиленням наносять 5%-ний грануляційний розчин інгредієнтів (4) і (5) в очищеній воді і сушать у прийнятних умовах. Потім до гранул додають інгредієнт (6) і отриману після перемішування суміш пресують у таблетувальному пресі в таблетки із середньою масою 66,55мг.

#### Приклад K1

Препарат для педіатричного застосування

Дані про масову кількість інгредієнтів вказані в перерахунку на одну таблетку із вмістом рофлуміласту 0,125мг:

1. рофлуміласт	0,125мг
2. моногідрат лактози	49,660мг
3. кукурудзяний крохмаль	13,390мг
4. полівідон K90	1,300мг
5. маніт	32,238мг
6. коригент (ароматизатор "тутті-фрутті")	0,329мг
7. ПВП (нерозчинний)	12,895мг

8. стеарат магнію (рослинний) 1,649мг  
Всього 111,586мг  
Препарат такого складу виготовляють описаним вище методом.

Дослідження фізичних властивостей і порівняльні досліді з використанням дозованих лікарських форм, при виготовленні яких як сполучне не використовувалася ПВП

#### Приклад Л

Час розпаду і показники вивільнення діючої речовини визначали для дозованої лікарської форми вказаного в прикладі Г складу.

Час розпаду: Час розпаду визначали за допомогою відповідного випробувального приладу за методикою, описаної в Європейській фармакопеї.

Результат: 7,08хв.

Вивільнення діючої речовини: Показники вивільнення діючої речовини визначали за методикою, описаною у фармакопеї США (USP XXV, апарат 2).

Результат: 78% від усієї кількості діючої речовини вивільняється через 15хв, а кількісне вивільнення діючої речовини спостерігається через 60хв.

#### Приклад М

Виготовлення дозованої лікарської форми, що містить рофлуміласт, у якій не використовується ПВП

Дані про масову кількість інгредієнтів вказані в перерахунку на одну таблетку із вмістом рофлуміласту 0,25мг:

1. рофлуміласт	0,250мг
2. моногідрат лактози	70,300мг
3. картопляний крохмаль	19,475мг
4. кукурудзяний крохмаль	3,563мг
5. натрійкарбоксиметилкрохмаль (тип А)	1,900мг
6. стеарат магнію (рослинний)	0,950мг
Всього	96,438мг

Одержання: 3 інгредієнти (4) і води готують дисперсію, у якій потім до гомогенності суспендують інгредієнт (1). З використанням цієї дисперсії в грануляційній системі з псевдозрідженим шаром у прийнятних умовах гранулюють інгредієнти (2) і (3). До висушених гранул додають інгредієнт (5) і перемішують до гомогенності. До отриманої суміші додають інгредієнт (6) і отриману після перемішування суміш пресують у таблетувальному пресі в таблетки із середньою масою 96,438мг.

#### Порівняльне дослідження

План експерименту: 24 чоловік, у 3 зміни, рандомізований метод; доза в кожному випадку 0,5мг (2 таблетки із вмістом рофлуміласту по 0,25мг у кожній). Концентрацію рофлуміласту в сироватці після його перорального введення в дозі 0,5мг (2 таблетки по 0,25мг у кожній) досліджували для наступних дозованих лікарських форм:

з ПВП як сполучним:

таблетка, склад якої відповідає прикладу Г і яка нижче позначена як "таблетка А",

таблетка, склад якої відповідає прикладу І і яка нижче позначена як "таблетка Б";

без ПВП як сполучного:

таблетка, склад якої відповідає прикладу М і яка нижче позначена як "таблетка В".

Отримані в цьому дослідженні результати в графічному вигляді представлені на доданому до

опису кресленні. Ці результати свідчать про те, що після перорального введення дозованих лікарських форм із ПВП як сполучного концентрація діючої речовини в плазмі досягає максимального рівня набагато швидше ніж після перорального введення дозованих лікарських форм без ПВП. Відповідно до цього при застосуванні запропонованих у винаході дозованих лікарських форм значно підвищується швидкість всмоктування.

#### Промислова застосовність

Запропоновані у винаході дозовані лікарські форми можуть використовуватися для лікування і профілактики всіх тих захворювань, при яких показане застосування інгібіторів PDE4. Вибірні інгібітори циклонуклеотид-фосфодіестерази (PDE) (насамперед типу 4), по-перше, придатні для застосування як бронхіальних терапевтичних засобів (для лікування обструкції дихальних шляхів, оскільки вони мають розширювальну дію, а також мають здатність підвищувати частоту дихання і стимулювати дихання) і для усунення еректильної дисфункції, оскільки вони мають судинорозширювальну дію, а, по-друге, придатні насамперед для лікування захворювань, головним чином запального характеру, опосередковуваних такими медіаторами, як гістамін, PAF-фактор (фактор активації тромбоцитів), похідні арахідонової кислоти, зокрема лейкотриєни і простагландини, цитокіни, інтерлейкіни, хемокіни,  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -інтерферон, фактор некрозу пухлини (TNF-фактор) або вільні радикали кисню, а також протеази, наприклад захворювань дихальних шляхів (для профілактики астми), шкіри, центральної нервової системи, кишечнику, очей і суглобів. Відповідно до цього запропоновані у винаході фармацевтичні препарати можуть використовуватися в медицині і ветеринарії, наприклад, для лікування і профілактики наступних захворювань: гострих і хронічних (насамперед запальних і викликаних алергенами) захворювань дихальних шляхів різної етіології (бронхіту, алергічного бронхіту, бронхіальної астми, ХОЗЛ), дерматозів (насамперед проліферативного, запального й алергічного характеру), таких, наприклад, як псориаз (лускатий лишай), токсична й алергічна контактна екзема, атопічний дерматит, себорейна екзема, простий лишай, сонячна еритема, свербіж в ділянці статевих органів і заднього проходу, гіпозидоз алопеція, гіпертрофічні рубці, дискоїдний червоний вовчок, фолікулярні і великі піодермії, ендогенні й екзогенні вугри, рожеві вугри й інші проліферативні, запальні й алергічні шкірні захворювання, захворювань, в основі яких лежить вивільнення TNF-фактора і лейкотриєнів, наприклад захворювань артритного типу (ревматоїдного артрит, ревматоїдного спондиліту, остеоартрити й інших артритних станів), захворювань імунної системи (СНІДу, множинного склерозу), шоку різних типів [септичного шоку, ендотоксичного бактеріально-токсичного шоку, грамнегативного сепсису, синдрому токсичного шоку і РДСД (респіраторного дистрес-синдрому дорослих)] і розлитих запалень в ділянці шлунково-кишкового тракту (хвороби Крона і виразкового коліту), захворювань, в основі яких лежать алергічні і/або хронічні аномальні імунологічні реакції в ділянці верхніх дихальних шля-

хів (у фарингіальній ділянці, ділянці носа) і суміжних ділянках (в ділянці навколоносових пазух, ділянці очей) і як приклад яких можна назвати алергічний риніт/синусит, хронічний риніт/синусит, алергічний кон'юнктивіт і поліпи носа, а також хвороб серця, для лікування яких можуть використовуватися інгібітори PDE і як приклад яких можна назвати серцеву недостатність, або хвороб, для лікування яких інгібітори PDE можуть використовуватися завдяки наявності в них розслаблюючої дії на тканині і як приклад яких можна назвати еректильну дисфункцію або ниркову і сечовідну колику, зв'язану з нирковими конкрементами, або ж захворювань ЦНС, таких, наприклад, як депресії або артеріосклеротичне недоумство.

Даний винахід стосується також способу лікування ссавців, включаючи людини, які страждають від одного з вищевказаних захворювань. Цей спосіб відрізняється тим, що пацієнту-ссавцю вводять у терапевтично ефективній і фармакологічно прийнятній кількості інгібітор PDE4, який присутній у запропонованій у винаході дозованій лікарській формі. Захворюванням, для лікування якої переважно застосовувати запропонований у винаході спосіб, є астма або обструкція дихальних шляхів, насамперед ХОЗЛ (хронічне обструктивне захворювання легень).

Запропоновані у винаході дозовані лікарські форми містять інгібітор PDE4 у дозі, яка звичайно застосовується для лікування того чи іншого конкретного захворювання. Дозування діючої речовини відповідає порядку величин, традиційно прийнятому для інгібіторів PDE, при цьому дозову дозу можна вводити в організм однією або декількома разовими дозами. Добова доза діючої речовини при системній терапії (при пероральному застосуванні) у нормі становить від 0,001 до 3мг на кілограм ваги тіла. Переважні запропоновані у винаході дозовані лікарські форми містять рофлуміласт у разовій дозі, яка становить від 0,01 до 5мг, переважно від 0,05 до 2,5мг, найбільш переважно від 0,1 до 0,5мг. Як приклад запропонованих у винаході фармацевтичних препаратів можна назвати разові дозовані лікарські форми, кожна з яких містить рофлуміласт у кількості 0,1мг, 0,125мг, 0,25мг або 0,5мг. Звичайно одну або більше однієї запропонованих у винаході разових дозованих лікарських форм приймають однократно на день. За необхідності, однак, одну або декілька запропонованих у винаході разових дозованих лікарських форм можна приймати більше одного разу на день.

