



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119856** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 31/7076** (2006.01)  
A61P 25/00  
A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2016 05352</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Джованноне Даніеле (ІТ), Міраглія Нікколо (ІТ), Берна Марко (ІТ)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>06.11.2014</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ГНОСІС СПА, Piazza Filippo Meda, 3, 20121 Milano (MI), Italy (IT)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>27.08.2019</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Олішевич Людмила Анатоліївна, реєстр. №194</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>MI2013A001906, 61/989,645</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2007/113885 A2, 11.10.2007 US 2005/181047 A1, 18.08.2005 WO 03/043608 A1, 30.05.2003 Doug Nelson ET AL, "Effects of Magnesium Stearate on Tablet Properties", (20090723), URL: <a href="http://www.osd.rutgers.edu/gs/09papers/PharmaDC.pdf">http://www.osd.rutgers.edu/gs/09papers/PharmaDC.pdf</a>, (20140508) DUEBIG T ET AL, "MECHANISTIC EVALUATION OF BINARY EFFECTS OF MAGNESIUM STEARATE AND TALC AS DISSOLUTION RETARDANTS AT 85% DRUG LOADING IN AN EXPERIMENTAL EXTENDED- RELEASE FORMULATION", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, (19971001), vol. 86, no. 10, doi:10.1021/JS970052V, ISSN 0022-3549, pages 1092 - 1098</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>18.11.2013, 07.05.2014</b>		
<b>(33)</b> Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>IT, US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>12.09.2016, Бюл.№ 17</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>27.08.2019, Бюл.№ 16</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/IB2014/065852, 06.11.2014</b>		

**(54) ТВЕРДІ ПЕРОРАЛЬНІ КОМПОЗИЦІЇ З ПОВІЛЬНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ****(57) Реферат:**

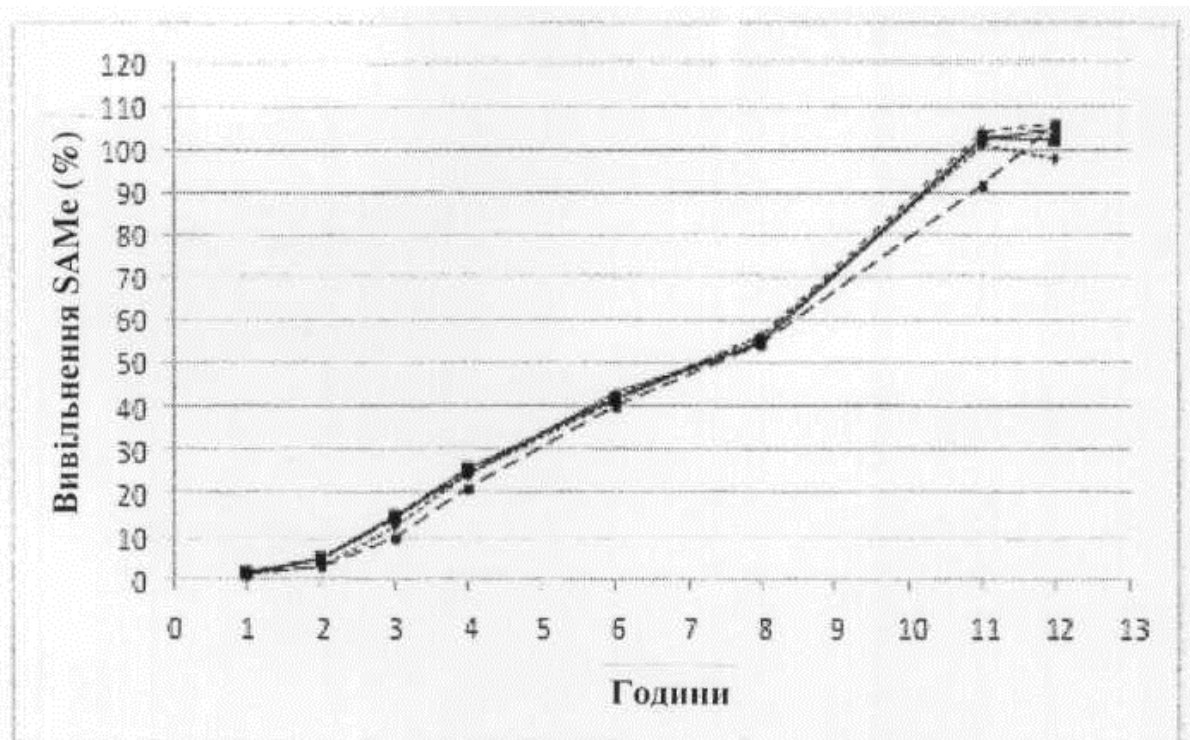
Даний винахід стосується твердої пероральної нутрицевтичної і/або фармацевтичної композиції з повільним вивільненням, яка містить:

с) серцевину, що містить донор метильних груп та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, і

д) зовнішню оболонку, що містить шелак і/або його фармацевтично прийнятну сіль, стеарат магнію та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

Оболонка вказаної твердої пероральної композиції дозволяє донору метильних груп, переважно SAME і/або його фармацевтично прийнятній солі, проходити шлунковий бар'єр та вивільняти його у продовжений та повний спосіб по всьому шлунково-кишковому тракту.

**UA 119856 C2**



ФІГ. 1

Даний винахід стосується твердої пероральної нутріцевтичної і/або фармацевтичної композиції з повільним вивільненням, яка містить:

а) серцевину, що містить донора метильних груп та принаймні одну фармацевтично-прийнятну допоміжну речовину, і

б) зовнішню оболонку, що містить шеллак і/або його фармацевтично-прийнятну сіль, стеарат магнію та принаймні одну фармацевтично-прийнятну допоміжну речовину.

Оболонка вказаної твердої пероральної композиції дозволяє донору метильних груп, переважно SAME і/або його фармацевтично-прийнятну сіль, проходити цільним шлунковий бар'єр та вивільняти його у продовжений та повний спосіб по всьому шлунково-кишковому тракту.

Рівень техніки

S-аденозил-L-метіонін (SAME) наявний в усіх живих істотах, в яких він відіграє роль найважливішого метилуючого реагенту у клітинному метаболізмі.

В організмі людини недостатність цієї важливої молекули провокує настання кількох хвороб, як-то розвиток остеоартриту, цироз печінки, муковісцидоз, певні депресивні стани, старечі хвороби, як-то хвороби Альцгеймера та Паркінсона. Знижені рівні SAME також пов'язують з розвитком серцево-судинних та неврологічних розладів, обидва з яких вірогідно пов'язані з підвищенням гомоцистеїну в плазмі.

Ця молекула існує у двох диастереоізомерних формах: (S, S)-S-аденозил-L-метіонін і (R, S)-S-аденозил-L-метіонін, з яких лише перший є біологічно-активною формою.

Властива нестабільність молекули, тобто, її схильність до рацемізації та її хімічна нестабільність при температурах вище 0 °C, надовго обмежила застосування екзогенного SAME у випадках, коли необхідне включення його до харчування.

В основному SAME вводиться перорально. Тверді пероральні композиції SAME у формі таблеток, вкритих оболонкою, та капсул, дозволили подолати інші перешкоди його застосування, як-то подразнююча активність, виявлена SAME у слизових оболонках, та маскування неприємного смаку.

Таблетки, покриті плівкою, розчинність яких є рН-залежною, широко використовуються на ринку. Більшість таких таблеток залучають використання плівкоутворювачів, що базуються на полімерах акрилової або метакрилової кислоти, як-то, наприклад, Eudragit<sup>TM</sup> що пропонує відмінну стійкість до шлункового середовища та водночас забезпечує швидке та повне розчинення у нейтрально-основному середовищі, як-то кишечник. Однак, Eudragit<sup>TM</sup> на сьогодні не схвалений для харчових продуктів, на противагу тому, що відбувається у фармацевтичній галузі.

Одним з головних недоліків, пов'язаних з пероральним застосуванням SAME є високе дозування, необхідне для лікування: дози, зазвичай запропоновані для продукції на ринку, відповідають 800-1600 мг SAME іону на день, що часто вводиться декількома щоденними дозами, що складають частки цілої добової дози. У серії клінічних досліджень ефект SAME було продемонстровано для доз 200-1600 мг/день (Mischoulon D et al., Am. J. Clin. Nutr. 76 (5), 1158S – 2002). Застосування такої великої дози необхідне для урівноваження достатньо слабкої пероральної біодоступності не дивлячись на високу розчинність молекули. В In vitro дослідженнях клітинного поглинання у Caco-2 культурах клітин звітано як слабка біодоступність, виявлена SAME, може співвідноситись з проблемами абсорбції молекули, а не її швидким метаболізмом (McMillan et al., J. Pharm. Pharmacol. 57, 599 – 2005).

Все це показує наскільки оральна абсорбція SAME є нагальною проблемою та наскільки корисними можуть бути вирішення, що підвищують частку абсорбції.

З рівня техніки були здійснені деякі вирішення у спробі розробити пероральні композиції, що контролюють та оптимізують вивільнення SAME з таблетки і, відповідно, його кишкову адсорбцію.

В патенті US 8329208 описано композицію з подвійним покриттям з метою покращення профілю вивільнення SAME, та для вивільнення максимальної кількості молекули до середовища у специфічному рН вікні, що відповідає специфічній ділянці системи травлення.

Композиція надає розчинення плівки до 90 % протягом 60 хвилин при рН 6.0, таким чином, при значенні нижче, ніж звичне рН 6.8, вказане фармакопеями для стандартних ентеральних оболонок.

Однак, усесторонні дані в літературі вказують, як SAME фактично абсорбується у різних частинах шлунково-кишкового тракту, з різними рівнями ефективності, включаючи слизову оболонку щік. Такі висновки направлені на припущення, що неможливо обмежити абсорбуючу функцію SAME лише невеликою ділянкою системи травлення.

Міжнародні заявки на винаходи WO2011/012989 і WO2010/009449 описують отримання

таблеток, що містять SAME, які вкриті плівкою, що надає таблеткам властивості продовженого вивільнення.

У документі WO2010/009449 вивільнення SAME відбувається у постійний спосіб незалежно від pH середовища до максимуму в 60 – 80 % SAME протягом 16 – 18 г. Вивільнення активної основи, відповідно, не є повним і відбувається протягом занадто довгого періоду часу. Фактично відомо, що через 12 годин після прийому продукт досягає товстої кишки, де абсорбування більшості речовин є мінімальним.

З іншого боку, в документі WO2011/012989 викладено численні різноманітні вирішення, направлені на підвищення фракції адсорбованого SAME, головним чином максимізуючи період перебування SAME у шлунково-кишковому тракті або додаючи модулятори щільних контактів, що впливає на послаблення таких клітинних структур, що обмежує дифузію молекул у епітелії через парацелюлярний простір. Однак, не була описана оболонка або композиція здатна забезпечити неперервне вивільнення SAME по всьому кишечнику.

Крім того, у цих двох заявках на винаходи профілі розчинення не виявляють властивості стійкості до шлункового соку, тобто відсоток вивільнення SAME нижче, ніж 10 % у перші дві години утримання при pH 1.2.

Тому, наявна потреба у пероральній композиції, стійкій до дії шлункового соку, що забезпечує повне та неперервне вивільнення SAME з максимальним абсорбуванням у системі травлення.

Короткий опис креслень

Фігура 1: Профіль розчинення для 6 таблеток: 0-2 години: шлунковий буфер pH 1.2; 2-12 годин: дуоденальний буфер pH 6.8

Фігура 2: Профіль розчинення для 6 таблеток з партії 004 при T=0 і при T=6 місяців (стрес-тест): 0-2 години: шлунковий буфер pH 1.2; 2-12 годин: дуоденальний буфер pH 6.8

Фігура 3: Профіль розчинення для 6 таблеток партії 015 при T=0 і при T=12 місяців (строк придатності): 0-2 години: шлунковий буфер pH 1.2; 2-12 годин: дуоденальний буфер pH 6.8

Фігура 4: Профіль розчинення для 6 таблеток партії 022 при T=0 (стрес-тест): 0-2 години: шлунковий буфер pH 1.2; 2-12 годин: дуоденальний буфер pH 6.8

Фігура 5: Профіль розчинення для 6 таблеток партії 025 при T=0 (строк придатності): 0-2 години: шлунковий буфер pH 1.2; 2-12 годин: дуоденальний буфер pH 6.8

#### ОПИС

Композиція, яка містить шеллак і стеарат магнію, наразі неочікувано виявилась такою, яка, при нанесенні у вигляді оболонки на тверді пероральні композиції SAME, забезпечує в одному вирішенні і стійкість до шлункового соку і лінійне кінетичне вивільнення (порядок 0), по всьому кишечнику протягом 12 годин, тобто, відповідає часу перебування молекули у кишечнику, що підходить для абсорбції прийнятої субстанції.

Така оболонка складається з єдиної плівки, яка одночасно надає описані фармакокінетичні властивості, та оболонка, здатна забезпечити стабільність молекули без необхідності подвійної плівкової оболонки.

Схожа кінетика вивільнення (порядок 0) відповідно здатна забезпечити кількість SAME у шлунково-кишковому тракті в межах діапазону концентрацій, визначених як терапевтичне вікно протягом 10 годин після перетину шлункового відділу. Це дозволяє єдиний денний прийом SAME з максимальною терапевтичною ефективністю на протигагу тому, що звітано у документах з рівня техніки.

Тому, першою метою даного винаходу є тверда пероральна нутріцевтична і/або фармацевтична композиція з повільним вивільненням, яка включає:

а) серцевину, що містить донора метильних груп та принаймні одну фармацевтично-прийнятну допоміжну речовину, і

б) зовнішню оболонку, що містить шеллак і/або його фармацевтично-прийнятну сіль, стеарат магнію та принаймні одну фармацевтично-прийнятну допоміжну речовину.

Переважно, вказана композиція складається з:

а) серцевини, що містить донора метильних груп та принаймні одну фармацевтично-прийнятну допоміжну речовину, і

б) зовнішньої оболонки, що містить шеллак і/або його фармацевтично-прийнятну сіль, стеарат магнію та принаймні одну фармацевтично-прийнятну допоміжну речовину.

Відповідно, згідно з переважним варіантом виконання даного винаходу вищевказана композиція містить єдину зовнішню оболонку, тобто, вона не включає додаткових оболонок між серцевиною та вищевказаною зовнішньою оболонкою.

Згідно з даним винаходом, вказану тверду пероральну композицію обирають з прямої суміші, таблеток, капсул і гранул, переважно таблеток.

Згідно з даним винаходом, під терміном "повільне вивільнення" мається на увазі затримане, продовжене та контрольоване вивільнення.

Згідно з даним винаходом, під терміном "донор метильних груп" мається на увазі сполука, яка здатна передавати метильну групу іншим акцепторним сполукам у контексті метаболічних реакцій, як-то метаболізм, що загальновідомий одновуглецевий метаболізм.

Згідно з даним винаходом, донора метильних груп обирають із SAME або його фармацевтично-прийнятної солі, триметилглїцину, диметилглїцину, вітаміну B12, фолату, відновленого фолату або їх суміші; переважно обирають із SAME, його фармацевтично-прийнятної солі, відновленого фолату або їх суміші.

Згідно з даним винаходом, під терміном "відновлений фолат" мається на увазі похідна фолієвої кислоти (фолат), що має нижчу ступінь окиснення відповідного фолату завдяки відновленню частини птеридинового кільця, що є сполуками, вказаними нижче в якості прикладу за виключенням фолієвої кислоти.

Згідно з даним винаходом, прикладами придатного фолату і відновленого фолату є: фолієва кислота, (6S)-5-метилтетрагідрофолієва кислота [(6S)-5-MTHF] або її фармацевтично-прийнятна сіль.

Згідно з даним винаходом, переважним відновленим фолатом є сіль (6S)-5-метилтетрагідрофолієвої кислоти.

Згідно з даним винаходом, особливо переважними прикладами (6S)-5-MTHF солей є (6S)-5-MTHF кальцієва сіль, (6S)-5-MTHF глюкозамінова сіль або (6S)-5-MTHF галактозамінова сіль.

Вказану фармацевтично-прийнятну сіль SAME обирають із S-аденозилметіонін сульфат р-толуенсульфонату, S-аденозилметіонін 1,4-бутандисульфону, S-аденозилметіонін сульфату, S-аденозилметіонін тозилату або S-аденозилметіонін фітату, переважно вказану фармацевтично-прийнятну сіль SAME обирають із сульфат р-толуенсульфонату або 1,4-бутандисульфону.

Переважно, SAME або його фармацевтично-прийнятна сіль наявна у композиції за винаходом у кількості в діапазоні в межах 50 % і 90 ваг. %, переважно в межах 60 % і 85 ваг. % від ваги всієї композиції.

Фармацевтично-прийнятні допоміжні речовини, які можуть використовуватись у серцевині а) композиції за даним винаходом обирають із розчинників, лубрикантів, в'язучих речовин, глідантів, адсорбентів, загущувачів, лужних добавок, пластифікаторів та їх сумішей.

Переважно, вказаною в'язучою речовиною є мікрокристалічна целюлоза, вказані лужні добавки обирають із гідроксиду магнію, оксиду кальцію та їх сумішей, вказані лубриканти обирають із стеаринової кислоти, стеарату магнію та їх сумішей, вказаний глідант або адсорбент є осажденим діоксидом кремнію, вказані розчинники обирають із манітолу, дигідрату сульфату кальцію та їх сумішей, вказаним загущувачем є альгінат натрію, вказані пластифікатори обирають із поліетиленгліколю, триетилцитрату та їх сумішей.

Згідно з даним винаходом, зовнішня оболонка б) переважно є оболонкою, стійкою до дії шлункового соку.

Вказана оболонка містить шеллак або його фармацевтично-прийнятну сіль, стеарат магнію та принаймні одну фармацевтично-прийнятну допоміжну речовину.

Згідно з даним винаходом, переважні солі шеллаку обирають із аргінінової солі, амонієвої солі, солі бору та калієвої солі.

Більш переважно, вказаною сіллю шеллаку є аргінінова сіль.

Згідно з даним винаходом, шеллак або його фармацевтично-прийнятна сіль наявні у формі розчину, переважно у формі водного розчину або спиртового розчину, більш переважно у формі водного розчину.

Переважно, шеллак або його фармацевтично-прийнятна сіль наявні у композиції за винаходом у кількості в діапазоні в межах 0,5 % і 10 ваг. %, більш переважно в межах 1 % і 5 ваг. % від загальної ваги композиції.

Шеллак є очищеним продуктом лаку, природного олігомеру смоли з молекулярною масою приблизно 1000 Д, що виділяється комахою-паразитом *Kerria lacca* і наразі є комерційно-доступним під маркою Шеллак™ (збут SSB).

Згідно з переважним варіантом виконання даного винаходу, стеарат магнію наявний у композиції за винаходом у кількості в діапазоні в межах 0,1 % і 2 ваг. %, переважно в межах 0,2 % і 1 ваг. % від всієї ваги композиції.

Згідно з іншим переважним варіантом виконання винаходу, стеарат магнію наявний у зовнішній оболонці б) у кількості в діапазоні в межах 5 % і 30 ваг. %, переважно в межах 10 % і 20 ваг. % від всієї ваги зовнішньої оболонки б).

Фармацевтично-прийнятні допоміжні речовини, які можуть використовуватись у зовнішній

оболонці b) за даним винаходом обирають із лубрикантів, розчинників, пластифікаторів, загущувачів, стабілізаторів та їх сумішей.

Переважно, вказаним лубрикантом є стеарат магнію, вказані розчинники обирають із диоксиду титану, тальку та їх сумішей, вказаними пластифікаторами є гліцерол і триетилцитрат, вказаним загущувачем є альгінат натрію.

Згідно з більш переважним варіантом виконання даного винаходу, фармацевтично-прийнятні допоміжні речовини, які можуть використовуватись у зовнішній оболонці b) обирають із стеарату магнію, диоксиду титану, тальку, гліцеролу та їх сумішей.

Тверда пероральна композиція за винаходом відрізняється тим, що не більше 10 % донора метильних груп вивільняється у перші дві години і залишкові 90 % вивільняються у наступні дев'ять годин згідно з нульовим порядком кінетичного вивільнення.

Як можна побачити на Фіг. 1, тверда пероральна композиція за даним винаходом здатна перетинати цілою гастральний бар'єр та вивільняти активну основу у затриманий та неперервний спосіб.

Крім того, тверда пероральна композиція за даним винаходом є стабільною і приблизно у 20 разів менш гігроскопічною аніж традиційні тверді композиції, як відображено у Таблиці 1.

Таблиця 1

Відомі таблетки на основі SAME SAME таблетка 400 мг	Відомі таблетки на основі SAME SAME таблетка 400 мг	Таблетки (Приклад 1)	Таблетки (Приклад 1)
K.F. % T=0	K.F. % T=24г*	K.F. % T=0	K.F. % T=24г*
Партія 01 1.24	3.44	1.32	1.76
Партія 02 1.21	3.87	1.23	1.68
Партія 03 1.10	3.77	1.21	1.76
Партія 04 1.33	3.56	1.32	1.62
Партія 05 1.39	3.90	1.33	1.34

- при 40 °C, 75 % RH (відносна вологість) K.F. (вміст води за методом Карла Фішера)

- T = час

Подальшою метою даного винаходу є спосіб отримання вказаної твердої пероральної композиції з повільним вивільненням, що включає наступні:

а) Змішування донора метильних груп з принаймні однією фармацевтично-принятною допоміжною речовиною;

б) Попереднє стискання, за яким слідує гранулювання, суміші, отриманої на стадії а);

с) Змішування гранульованого матеріалу, отриманого на стадії б) з принаймні однією фармацевтично-принятною допоміжною речовиною;

д) Покриття плівкою твердої пероральної форми, отриманої на стадії с) водною фазою, що містить шеллак і/або його фармацевтично-принятну сіль, стеарат магнію та принаймні одну фармацевтично-принятну допоміжну речовину.

Спосіб за даним винаходом здійснюється у середовищі з відносною вологістю нижче 20 % та температура підтримується між 18 і 25 °C, переважно приблизно 20 °C.

Згідно з даним винаходом, на стадії а) донор метильних груп змішують з фармацевтично-принятними допоміжними речовинами, які обирають із розчинників, лубрикантів, в'язучих речовин, глідантів, адсорбентів, загущувачів, лужних добавок, пластифікаторів та їх сумішей.

Переважно, вказані фармацевтично-принятні допоміжні речовини обирають із дигідрату сульфату кальцію, оксиду магнію, сахарози, мікрокристалічної целюлози, гідрогенізованих жирних кислот, стеарату магнію, гліцерол бегенату, осажденного диоксиду кремнію, гідроксиду магнію, оксиду кальцію, поліспиртів, талькі, альгінату натрію, гліцеролу, поліетиленгліколю, триетицитрату, триацетину та їх сумішей.

Більш переважно, на стадії а), донор метильних груп змішують з допоміжною речовиною, яку обирають із оксиду кальцію, гідроксиду магнію, стеарату магнію, осаженного диоксиду кремнію та їх сумішей.

Навіть більш переважно, на стадії а), донор метильних груп змішують з оксидом кальцію, гідроксидом магнію, стеаратом магнію і осадженим диоксидом кремнію.

У вищевказаній суміші гідроксид магнію наявний у кількості в діапазоні між 1 % і 10ваг. %, стеарат магнію наявний у кількості в діапазоні між 0,5 % і 5ваг. %, і/або осаджений диоксид кремнію наявний у кількості в діапазоні між 0,1 % і 0,5ваг. %.

Мається на увазі, що такі вагові відсотки є по відношенню до ваги донора метильних груп.

Переважно, донора метильних груп на стадії а) обирають із SAME або його фармацевтично-

прийнятної солі, триметилгліцину, вітаміну B12, фолату, відновленого фолату або їх сумішей, більш переважно обирають із SAME, його фармацевтично-прийнятної солі, відновленого фолату або їх сумішей.

Згідно з даним винаходом, гранульований матеріал, отриманий на стадії b) змішують з фармацевтично-прийнятними допоміжними речовинами, які обирають із в'язучих речовин, лубрикантів, пластифікаторів та їх сумішей.

Переважно, на стадії c), гранульований матеріал змішують з допоміжною речовиною, яку обирають із мікрокристалічної целюлози, гідрогенізованих жирних кислот, стеарату магнію, гліцерол бегенату та їх сумішей.

Більш переважно, на стадії c), гранульований матеріал змішують з мікрокристалічною целюлозою, гідрогенізованими жирними кислотами, стеаратом магнію, гліцерол бегенатом.

У вищевказаній суміші мікрокристалічна целюлоза наявна у кількості в діапазоні між 1 % і 20ваг. %, гідрогенізовані жирні кислоти наявні у кількості в діапазоні між 1 % і 15ваг. %, стеарат магнію наявний у кількості в діапазоні між 0,5 % і 5ваг. % та гліцерол бегенат наявний у кількості в діапазоні між 1 % і 5ваг. %.

Мається на увазі, що такі вагові відсотки є відносно ваги донора метильних груп.

Згідно з даним винаходом, тверда пероральна форма, отримана на стадії c) потім покривається плівкою з водною фазою, що містить шеллак/або його фармацевтично-прийнятну сіль, стеарат магнію і нарешті фармацевтично-прийнятну допоміжну речовину.

Потім, додають стеарат магнію і деякі фармацевтично-прийнятні допоміжні речовини, які обирають із стеаринової кислоти, альгілату натрію, етил целюлози, зеїну, диоксиду титану, тальку, триетилцитрату, PVP (полівінілпірролідон), гідроксипропілцелюлози та їх сумішей.

Згідно з винаходом, під час стадії покриття плівкою температури серцевини, що містить активну основу, підтримується в діапазоні між 30 °C і 60 °C, переважно між 40 °C і 55 °C, більш переважно приблизно 48 °C.

Переважно, вказана температура підтримується протягом періоду часу в діапазоні між 10 хв і 2 год., більш переважно протягом приблизно 1 години.

Згідно з переважним варіантом виконання даного винаходу, температура основи потім знижується для досягнення температури в діапазоні між 40 °C і 50 °C, більш переважно приблизно 44 °C, на стадії, що слідує за полімеризацією плівки.

Композиція за даним винаходом може використовуватись при лікуванні депресивних станів як гепатопротектор, як допоміжна терапія при лікуванні та профілактиці запальних станів суглобів.

Згідно з даним винаходом термін "допоміжна терапія" означає лікування, яке здійснюється водночас або після основної медичної дії та без будь-якої ознаки того, що є залишкові прояви хвороби.

Більш того, як можна відзначити на Фігурах 1-3, вказана композиція дозволяє продовжити вивільнення SAME або його солі завдяки використанню зовнішньої оболонки, переважно стійкої до дії шлункового соку, що містить шеллак або його фармацевтично-прийнятну сіль і стеарат магнію.

Тому, подальшою метою даного винаходу є застосування зовнішньої оболонки, що містить шеллак або його фармацевтично-прийнятну сіль і стеарат магнію для продовження періоду вивільнення донора метильних груп, переважно SAME.

Приклади

Приклад 1

Таблетки, що містять 400 мг SAME іон/таблетка

Композиція на основі SAME сульфат р-толуенсульфонату

SAME сульфат р-толуенсульфонат	800,00 мг
Серцевина:	
Оксид магнію	40,0 мг
Гідроксид магнію	100,00 мг
Стеаринова кислота	120,00 мг
Стеарат магнію	20,00 мг
Осаджений диоксид кремнію	5,00 мг
Загальна вага серцевини	1085,00 мг
Оболонка:	
Шеллак	15,00 мг
Аргінін	3,00 мг
Стеарат магнію	6,0 мг

Диоксид титану	5,00 мг
Тальк	15,00 мг
Гліцерол	5,00 мг
Загальна вага таблеток	1134,50 мг

## 1.1. Змішування

Робоче середовище встановлене при температурі 20 °C і значенні відносної вологості приблизно 20 % RH. SAME сульфат р-толуенсульфонат, оксид магнію, гідроксид магнію, стеаринова кислота і 50 % стеарат магнію, у кількостях наведених вище, потім передають до змішувача, утримуючи при помішуванні протягом приблизно 20 хвилин. Після завершення такої операції, результуючу суміш переміщують до сухих контейнерів, завжди контролюючи вологість і температуру.

## 1.2. Попереднє стискання

Суміш потім попередньо стискають, використовуючи ротаційну таблетуючу машину, оснащену 22,0 мм круглими пуансонами. Твердість отриманих таблеток має регулюватись з метою подальшого отримання гранульованого матеріалу з гарними реологічними властивостями.

## 1.3 Гранулювання

Таблетки, отримані під час першої стадії обробки, гранулюють через 1000-2000 µm сито у середовищі з контрольованою вологістю.

## 1.4 Змішування

Гранульований матеріал, отриманий на стадії 1.3, передають до змішувача з додаванням осаженного диоксиду кремнію і 50 % стеарату магнію, і утримують при помішуванні протягом приблизно 20 хвилин. Після завершення вказаної операції, утворену суміш переміщують до сухих контейнерів.

## 1.5 Стискання

Фінальне компресія гранульованого матеріалу здійснюється за допомогою ротаційної таблеткової машини, оснащеної овальними пуансонами. Отримані таблетки мають твердість в межах 20 і 33 Кп.

Тести на стабільність непокритих таблеток були проведені лише при 40 °C і 75 % RH (відносна вологість), протягом періоду в три місяці для однієї партії, оскільки вони не являли собою кінцевий продукт. Зразки зберігались у блистерних упаковках Alu/Alu.

## Таблиця 2

Партія 001 – серцевина, що містить 400 мг SAME іон/таблетка (якісно/кількісний склад як у Прикладі 1)

Партія (Т/т) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAME <sup>4</sup>
001 (40/0)	1.36	0.43	0.54	405.65
001A (40/1)	1.46	0.89	0.57	404.38
001B (40/3)	1.47	1.34	1.38	402.32

<sup>1</sup> Температура (°C)/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіоаденозин; <sup>4</sup> SAME сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

Дані у Таблиці 2 виявляють, що таблетки мають гарну стабільність.

## Покриття таблеток плівкою

Аргінін і шеллак розчиняють при кімнатній температурі у контейнері підходящого розміру для отримання 20 % ваг./об. Розчину і, при неперервному помішуванні, стеарат магнію, тальк і диоксид кремнію додають повільно.

В іншому сталевому контейнері, також оснащеному змішувачем, альгінат натрію розчиняють при енергійному перемішуванні. Отриману суспензію наливають до розчину шеллаку, і колбу промивають деіонізованою водою.

На першій стадії покриття, температура основ утримується при 48 °C протягом приблизно 60 хвилин, потім, при регулярних інтервалах вона знижується доки не досягне значення 44 °C на фінальній стадії.

У таблетках, отриманих таким чином, не спостерігалось підвищення відсотку вмісту води. На додачу, всі тести, необхідні для технічних характеристик якості та тест на розчинення для



перевірки профілю вивільнення протягом часу, було проведено на них.

Приклад 2

Таблетки, що містять 400 мг SAME іон/таблетка

Композиція на основі SAME сульфат р-толуенсульфонату

5

SAME сульфат р-толуенсульфонат	800,00 мг
Серцевина:	
Мікрокристалічна целюлоза	100,0 мг
Гідроксид магнію	100,00 мг
Стеаринова кислота	120,00 мг
Стеарат магнію	20,00 мг
Осаджений диоксид кремнію	5,00 мг
Загальна вага серцевини	1145,00 мг
Оболонка:	
Шеллак	15,00 мг
Аргінін	3,00 мг
Стеарат магнію	6,0 мг
Диоксид титану	5,00 мг
Тальк	15,00 мг
Гліцерол	5,00 мг
Загальна вага таблетки	1194,00 мг

Кількості стосуються отримання стандартної промислової партії в 285,00 кг таблеток.

Таблетки були приготовані у спосіб, описаний у Прикладі 1, використовуючи складники та кількості, вказані вище.

10

Таблиця 3

Партія 002 – серцевина, що містить 400 мг SAME іон/таблетка (якісно/кількісний склад як у Прикладі 2)

Партія (Т/т) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAME <sup>4</sup>
002 (40/0)	1.43	0.33	0.59	408.65
002A (40/1)	1.36	0.78	0.65	406.48
002B (40/3)	1.33	1.21	1.48	403.42

<sup>1</sup> Температура (°C)/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіоаденозин; <sup>4</sup> SAME сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

15

Дані в Таблиці 3 виявляють, що таблетки мають гарну стабільність.

Приклад 3

Таблетки, що містять 500 мг SAME іон/таблетка

Композиція на основі SAME сульфат р-толуенсульфонату

20

SAME сульфат р-толуенсульфонат	1000,00 мг
Серцевина:	
Мікрокристалічна целюлоза.	50,0 мг
Гідроксид магнію	100,00 мг
Стеаринова кислота	120,00 мг
Стеарат магнію	20,00 мг
Осаджений диоксид кремнію	5,00 мг
Загальна вага серцевини	1295,00 мг
Оболонка:	
Шеллак	15,00 мг
Аргінін	3,00 мг
Стеарат магнію	6,0 мг
Диоксид титану	5,00 мг
Тальк	15,00 мг
Гліцерол	5,00 мг
Загальна вага таблетки	1344,00 мг

Кількості стосуються отримання стандартної промислової партії в 285,00 кг таблеток.

Таблетки були отримані у спосіб, описаний у Прикладі 1, використовуючи складники та кількості, вказані вище.

5 Таблиця 4

Партія 003 – серцевина, що містить 400 мг SAME іон/таблетка (якісно/кількісний склад як у Прикладі 2)

Партія (T/t) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAME <sup>4</sup>
003 (40/0)	1.33	0.37	0.49	406.65
003A (40/1)	1.32	0.79	0.75	405.44
003B (40/3)	1.23	1.43	1.78	404.79

10 <sup>1</sup> Температура (°C)/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіоаденозин; <sup>4</sup> SAME сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

Дані, наведені в Таблиці 4, вказують, що таблетки мають гарну стабільність.

Приклад 4

15 Таблетки, що містять 2 мг (6S)-5-метилтетрагідрофолієвої кислоти, глюкозамінову сіль /таблетка і 500 мг SAME іону.

SAME сульфат р-толуенсульфонат	1000,00 мг
(6S)-5-метилтетрагідрофолієва кислота, глюкозамінова сіль	2,38 мг
Серцевина:	
Мікрокристалічна целюлоза.	140,0 мг
Манітол	100,00 мг
Стеаринова кислота	30,00 мг
Стеарат магнію	20,00 мг
Осаджений диоксид кремнію	5,00 мг
Загальна вага серцевини	1297,38 мг
Оболонка:	
Шеллак	15,00 мг
Аргінін	3,00 мг
Стеарат магнію	6,0 мг
Диоксид титану	5,00 мг
Тальк	15,00 мг
Гліцерол	5,00 мг
Загальна вага таблетки	1346,38 мг

Кількості стосуються отримання стандартної промислової партії в 285,00 кг таблеток.

Таблетки були отримані у спосіб, описаний у Прикладі 1, використовуючи складники та кількості, наведені вище.

20 Приклад 5

Таблетки, що містять 2 мг (6S)-5-метилтетрагідрофолієвої кислоти, глюкозамінову сіль/таблетка

(6S)-5-метилтетрагідрофолієва кислота, глюкозамінова сіль	2,38 мг
Серцевина:	
Мікрокристалічна целюлоза.	140,0 мг
Манітол	100,00 мг
Стеаринова кислота	30,00 мг
Стеарат магнію	20,00 мг
Осаджений диоксид кремнію	5,00 мг
Загальна вага серцевини	297,38 мг
Оболонка:	
Шеллак	15,00 мг
Аргінін	3,00 мг
Стеарат магнію	6,0 мг

Диоксид титану	5,00 мг
Тальк	15,00 мг
Гліцерол	5,00 мг
Загальна вага таблеток	346,38 мг

Кількості стосується отримання стандартної промислової партії в 300,00 кг таблеток.

Тести на стабільність кінцевого продукту та профіль розчинення

І стабільність при 40 °C і 75 % RH (відносна вологість) (СТРЕС-ТЕСТ) і довготривала стабільність при кімнатній температурі (СТРОК ПРИДАТНОСТІ) композицій з Прикладів 1, 2, 3, отриманих у спосіб за винаходом, були оцінені на підставі змін зовнішнього вигляду (головним чином, варіації у кольорі), вмісту (мг/таблетка) SAME сульфат р-толуенсульфонату і підвищення продуктів розпаду, головним чином ідентифіковані у аденозині та метилтіоаденозині, виражені у відсотках від мг SAME сульфат р-толуенсульфонату на таблетку, вмісту води (К.Ф.) та зміни у профілі розчинення протягом часу СТРЕС-ТЕСТОМ HPLC (високоєфективна рідинна хроматографія).

Таблетки були запаковані у Alu/Alu блістери з метою відтворення фінальних умов упакування. Зразки, отримані таким чином, зберігались протягом трьох місяців у термостатованій печі при температурі  $40 \pm 2$  °C е 75 % RH (відносна вологість).

Три зразки з трьох різних партій були використані і зразки були відібрані з кожної партії після 0, 1, 3 і 6 місяців.

Результати стрес-тесту наведені у таблицях нижче (05 – 13).

Таблиця 5

Партія 004- таблетки, що містять 400 мг SAME іон/таблетка (якісно/кількісний склад як у Прикладі 1)

Партія (Т/т) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
004 (40/0)	1.65	0.58	0.58	408.65
004A (40/1)	1.34	0.87	0.84	406.23
004B (40/3)	1.43	1.73	1.89	405.54
004B (40/6)	1.54	1.98	2.03	40.6

<sup>1</sup> Температура (°C)/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіоаденозин; <sup>4</sup> SAME сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

Таблиця 6

Партія 005 – таблетки, що містять 400 мг SAME іон/таблетка (якісно/кількісний склад як у Прикладі 1)

Партія (Т/т) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
005 (40/0)	1.51	0.56	0.46	404.76
005A (40/1)	1.42	0.78	0.65	406.65
005B (40/3)	1.57	0.96	0.89	403.98
005C (40/6)	1.39	1.97	1.56	402.01

<sup>1</sup> Температура (°C)/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіоаденозин; <sup>4</sup> SAME сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

Таблиця 7

Партія 006-ср 400 мг SAME іон/таблетка (якісно/кількісний склад як у Прикладі 1)

Партія (Т/т) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
005 (40/0)	1.51	0.56	0.46	404.76
005A (40/1)	1.42	0.78	0.65	406.65
005B (40/3)	1.57	0.96	0.89	403.98
005C (40/6)	1.39	1.97	1.56	402.01

<sup>1</sup> Температура (°C)/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіoadенозин; <sup>4</sup> SAMe сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

Таблиця 8

Партія 007 –таблетки, що містять 400 мг SAMe іон/таблетка

(якісно/кількісний склад як у Прикладі 2)

5

Партія (Т/т) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
007 (40/0)	1.67	0.46	0.26	407.76
007A (40/1)	1.52	0.88	0.74	407.00
007B (40/3)	1.64	0.99	0.98	405.68
007C (40/6)	1.76	2.09	1.96	400.00

<sup>1</sup> Температура (°C)/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіoadенозин; <sup>4</sup> SAMe сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

Таблиця 9

Партія 008 – таблетки, що містять 400 мг SAMe іон/таблетка

(якісно/кількісний склад як у Прикладі 2)

10

Партія (Т/т) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
008 (40/0)	1.54	0.36	0.46	409.09
008A (40/1)	1.76	0.77	0.88	405.80
008B (40/3)	1.33	0.87	0.68	405.99
008C (40/6)	1.66	2.29	1.56	403.02

<sup>1</sup> Температура (°C)/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіoadенозин; <sup>4</sup> SAMe сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

Таблиця 10

Партія 009 – таблетки, що містять 400 мг SAMe іон/таблетка

(якісно/кількісний склад як у Прикладі 2)

15

20

Партія (Т/т) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
009 (40/0)	1.33	0.39	0.23	405.94
009A (40/1)	1.77	0.79	0.74	403.70
009B (40/3)	1.52	0.97	0.99	402.59
009C (40/6)	1.48	2.03	1.93	400.22

<sup>1</sup> Температура (°C)/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіoadенозин; <sup>4</sup> SAME сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

Таблиця 11

Партія 010 – таблетки, що містять 500 мг SAME іон/таблетка  
(якісно/кількісний склад як у Прикладі 3)

Партія	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
010 (40/0)	1.63	0.54	0.43	408.09
010A (40/1)	1.37	0.55	0.84	406.94
010B (40/3)	1.66	0.52	1.05	404.49
010C (40/6)	1.72	2.53	1.89	403.42

<sup>1</sup> Температура (°C)/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіoadенозин; <sup>4</sup> SAME сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

Таблиця 12

Партія 011 – таблетки, що містять 500 мг SAME іон/таблетка  
(якісно/кількісний склад як у Прикладі 3)

Партія (T/t) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
011 (40/0)	1.43	0.24	0.36	408.56
011A (40/1)	1.55	0.65	0.78	407.82
011B (40/3)	1.67	0.73	1.45	404.19
011C (40/6)	1.82	2.11	2.34	402.72

<sup>1</sup> Температура (°C)/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіoadенозин; <sup>4</sup> SAME сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

Таблиця 13

Партія 012 – таблетки, що містять 500 мг SAME іон/таблетка  
(якісно/кількісний склад як у Прикладі 3)

Партія (T/t) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
012 (40/0)	1.55	0.34	0.343	407.63
012A (40/1)	1.65	0.85	0.89	406.64
012B (40/3)	1.47	0.92	1.25	405.39
012C (40/6)	1.51	1.73	1.99	402.42

<sup>1</sup> Температура (°C)/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіoadенозин; <sup>4</sup> SAME сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

На підставі даних про стабільність при 40 °C і 75 % RH (відносній вологості) (стрес-тест) можна спостерігати, що всі партії, досліджені після шести місяців, мали розпад в приблизно 5,0 % SAME.

На підставі даних про стабільність при 40 °C і 75 % RH (відносна вологість) (стрес-тест) можна зробити висновок, що жодна з партій не зазнала суттєвих змін профілю вивільнення активної основи після 3 місяців зберігання при 40 °C і 75 % RH (відносна вологість) по відношенню до часу 0, зі стабільністю плівки під час стрес-тесту, продемонстрованого (Фіг. 2 і 3).

Строк придатності

Таблетки були запаковані у Alu/Alu блістери з метою відтворення кінцевих умов упакування (зазвичай, Alu/Alu блістерні упаковки).

Зразки були відібрані за тими ж правилами і в кількостях, описаних для стрес-тесту, і зберігались у термостатованому середовищі при температурі  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  і вологості 60 % RH (відносна вологість).

Три зразки з трьох різних партій були використані і зразки були відібрані з кожної партії після 0, 1, 3, 6 і 12 місяців.

Результати тесту на строк придатності наведені у таблицях нижче (14 – 22).

Таблиця 14

Партія 013- таблетки, що містять 400 мг SAME іон/таблетка (якісно/кількісний склад як у Прикладі 1)

Партія (T/t) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
013 (25/0)	1.23	0.34	0.48	410.48
013A (25/3)	1.43	0.74	0.73	410.23
013B (25/6)	1.44	0.99	0.95	407.89
013C (25/12)	1.23	1.53	1.89	405.36

<sup>1</sup> Температура ( $^\circ\text{C}$ )/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіoadенозин; <sup>4</sup> SAMe сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

Таблиця 15

Партія 014 – таблетки, що містять 400 мг SAMe іон/таблетка (якісно/кількісний склад як у Прикладі 1)

Партія (T/t) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
014 (25/0)	1.54	0.42	0.48	409.44
014A (25/3)	1.45	0.49	0.74	404.23
014B (25/6)	1.66	0.69	0.99	406.49
014C (25/12)	1.54	1.86	1.98	403.78

<sup>1</sup> Температура ( $^\circ\text{C}$ )/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіoadенозин; <sup>4</sup> SAMe сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

Таблиця 16

Партія 015 – таблетки, що містять 400 мг SAMe іон/таблетка (якісно/кількісний склад як у Прикладі 1)

Партія (T/t) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
015 (25/0)	1.34	0.22	0.48	406.72
015A (25/3)	1.77	0.47	0.73	405.93
015B (25/6)	1.62	0.89	0.99	404.99
015C (25/12)	1.64	2.05	1.83	403.06

<sup>1</sup> Температура ( $^\circ\text{C}$ )/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіoadенозин; <sup>4</sup> SAMe сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

Таблиця 17

Партія 016- таблетки, що містять 400 мг SAME іон/таблетка  
(якісно/кількісний склад як у Прикладі 2)

Партія (Т/т) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
016 (25/0)	1.47	0.45	0.24	405.09
016A (25/3)	1.36	0.84	0.44	404.83
016B (25/6)	1.57	0.89	0.82	402.79
016C (25/12)	1.48	1.87	1.79	400.36

5

<sup>1</sup> Температура (°C)/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіoadенозин; <sup>4</sup> SAMe сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

Таблиця 18

Партія 017 – таблетки, що містять 400 мг SAME іон/таблетка  
(якісно/кількісний склад як у Прикладі 2)

10

Партія (Т/т) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
017 (25/0)	1.23	0.56	0.48	409.02
017A (25/3)	1.72	0.73	0.64	405.93
017B (25/6)	1.23	1.05	0.98	407.29
017C (25/12)	1.56	2.02	1.89	402.66

<sup>1</sup> Температура (°C)/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіoadенозин; <sup>4</sup> SAMe сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

15

Таблиця 19

Партія 018 – таблетки, що містять 400 мг SAME іон/таблетка  
(якісно/кількісний склад як у Прикладі 2)

Партія (Т/т) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTAD <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
018 (25/0)	1.45	0.22	0.58	408.44
018A (25/3)	1.63	0.49	0.64	405.23
018B (25/6)	1.62	0.69	0.85	403.85
018C (25/12)	1.48	1.53	1.73	402.66

<sup>1</sup> Температура (°C)/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіoadенозин; <sup>4</sup> SAMe сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

20

Таблиця 20

Партія 019 – таблетки, що містять 500 мг SAME іон/таблетка  
(якісно/кількісний склад як у Прикладі 3)

25

Партія (Т/т) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
019 (25/0)	1.55	0.37	0.54	409.48
019A (25/3)	1.36	0.65	0.84	407.28
019B (25/6)	1.57	0.89	0.99	405.79
024C (25/12)	1.48	1.99	1.89	402.36

<sup>1</sup> Температура (°C)/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіoadенозин; <sup>4</sup> SAMe сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

5 Таблиця 21

Партія 020- таблетки, що містять 500 мг SAMe іон/таблетка  
(якісно/кількісний склад як у Прикладі 3)

Партія (Т/т) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
020 (25/0)	1.34	0.62	0.38	406.42
020A (25/3)	1.66	0.74	0.67	404.93
020B (25/6)	1.82	0.89	1.09	402.49
020C (25/12)	1.65	1.90	2.04	400.46

10 <sup>1</sup> Температура (°C)/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіoadенозин; <sup>4</sup> SAMe сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

Таблиця 22

Партія 021- таблетки, що містять 500 мг SAMe іон/таблетка  
(якісно/кількісний склад як у Прикладі 3)

15

Партія (Т/т) <sup>1</sup>	Вміст води % (К. Фішер)	AD <sup>2</sup> (%)	MTA <sup>3</sup> (%)	SAMe <sup>4</sup>
021 (25/0)	1.56	0.62	0.58	406.58
021A (25/3)	1.46	0.73	0.84	407.13
021B (25/6)	1.59	0.99	1.45	406.39
021C (25/12)	1.49	1.93	2.23	407.96

<sup>1</sup> Температура (°C)/час (місяці); <sup>2</sup> аденозин; <sup>3</sup> метилтіoadенозин; <sup>4</sup> SAMe сульфат р-толуенсульфонат (мг/таблетка);

20 На підставі даних про стабільність при 25 °C і 60 % RH (відносна вологість) (строк придатності) можна зробити висновок, що всі партії, досліджені після дванадцяти місяців мали вкрай низьку втрату SAMe.

25 На підставі даних про стабільність при 25 °C і 60 % RH (відносна вологість) (строк придатності), можна зробити висновок, що жодна з партій не зазнала значних змін профілю вивільнення активної основи після 12 місяців зберігання при 25 °C і 60 % RH (відносна вологість) по відношенню до часу 0, з продемонстрованою стабільністю плівки під час строку придатності.

Додаткові порівняльні приклади, наведені нижче, вказують, що заміщуючи стеарат магнію на іншу схожу ліпофільну допоміжну речовину (стеаринова кислота), що зазвичай використовується у способах покриття плівкою, профіль вивільнення суттєво змінюється.

30 Порівняльний приклад 1A



Таблетки, що містять 400 мг SAME іон/таблетка  
Композиція на основі SAME сульфат р-толуенсульфонату

SAMe сульфат р-толуенсульфонат або його солі	800,00 мг
Серцевина:	
Оксид магнію	40,0 мг
Гідроксид магнію	100,00 мг
Стеаринова кислота	120,00 мг
Стеарат магнію	20,00 мг
Осаджений диоксид кремнію	5,00 мг
Загальна вага серцевини	1085,00 мг
Оболонка:	
Шеллак	15,00 мг
Аргінін	3,00 мг
Стеаринова кислота	6,0 мг
Диоксид титану	5,00 мг
Тальк	15,00 мг
Гліцерол	5,00 мг
Загальна вага таблетки	1134,50 мг

5 Спосіб отримання серцевини є ідентичним до Прикладу 1.

Покриття плівкою таблеток

Аргінін та шеллак розчиняють у воді у контейнері належного розміру для отримання 20 % ваг./об. Розчину та, при постійному перемішуванні, стеаринова кислота, тальк і диоксид кремнію додаються повільно.

10 В іншому сталевому контейнері, який також оснащений змішувачем, розчиняють альгінат натрію при енергійному перемішуванні. Отриману суспензію наливають до розчину шеллаку, а колбу промивають деіонізованою водою.

15 На першій стадії покриття температура серцевин підтримується на 48 °C протягом приблизно 60 хвилин, потім, з регулярними інтервалами, вона знижується доки не досягне значення 44 °C на кінцевій стадії.

В таблетках, отриманих таким чином, не було спостережено підвищення відсотку вмісту води. На додачу, всі тести, необхідні для технічних характеристик якості та тест на розчинення для перевірки профілю вивільнення протягом часу, було проведено з ними.

Порівняльний приклад 2A

20 Таблетки, що містять 400 мг SAME іон/таблетка  
Композиція на основі SAME сульфат р-толуенсульфонату

SAMe сульфат р-толуенсульфонат або його солі	800,00 мг
Серцевина:	
Мікрокристалічна целюлоза	100,0 мг
Гідроксид магнію	100,00 мг
Стеаринова кислота	120,00 мг
Стеарат магнію	20,00 мг
Осаджений диоксид кремнію	5,00 мг
Загальна вага серцевини	1145,00 мг
Оболонка:	
Шеллак	15,00 мг
Аргінін	3,00 мг
Стеаринова кислота	6,0 мг
Диоксид титану	5,00 мг
Тальк	15,00 мг
Гліцерол	5,00 мг
Загальна вага таблетки	1194,00 мг

Кількості стосуються отримання стандартної промислової партії в 285,00 кг таблеток.

25 Таблетки були отримані у спосіб, описаний у Прикладі 1, використовуючи складники та кількості, вказані вище.

Порівняльний приклад 3A

Таблетки, що містять 500 мг SAME іон/таблетка

Композиція на основі SAME сульфат р-толуенсульфонату або його солей

SAME сульфат р-толуенсульфонат або його солі	1000,00 мг
Серцевина:	
Мікрокристалічна целюлоза	50,0 мг
Гідроксид магнію	100,00 мг
Стеаринова кислота	120,00 мг
Стеарат магнію	20,00 мг
Осаджений диоксид кремнію	5,00 мг
Загальна вага серцевини	1295,00 мг
Оболонка:	
Шеллак	15,00 мг
Аргінін	3,00 мг
Стеаринова кислота	6,0 мг
Диоксид титану	5,00 мг
Тальк	15,00 мг
Гліцерол	5,00 мг
Загальна вага таблеток	1344,00 мг

Кількості стосуються отримання стандартної промислової партії в 250,00 кг таблеток. Таблетки були отримані у спосіб, описаний у Прикладі 1, використовуючи складники і кількості, вказані вище.

Порівняльний приклад 4А

Профіль розчинення кінцевого продукту

У зразків, які зберігались при 40 °C і 75 % RH (відносна вологість) (СТРЕС-ТЕСТ) та при кімнатній температурі (СТРОК ПРИДАТНОСТІ) композицій за Прикладами 1А, 2А, 3А, отриманими у спосіб за винаходом, було оцінено лише профіль розчинення протягом часу за допомогою Стрес-тесту HPLC (високоєфективна рідинна хроматографія).

Таблетки були запаковані до блістерів з Alu/Alu з метою відтворення умов кінцевого упакування.

Стрес-тест

Зразки, отримані таким чином, зберігались протягом шести місяців у термостатованій печі при температурі  $40 \pm 2$  °C і 75 % RH (відносна вологість).

Три зразки з трьох різних партій були використані, та зразки з кожної партії були відібрані після 0, 1, 3 і 6 місяців.

Всі партії зразків зберігались при  $40 \pm 2$  °C і 75 % RH (стрес-тест) мали різний профіль вивільнення по відношенню до тієї самої композиції зі стеаратом магнію замість стеаринової кислоти (Фігура 4). Також у такому випадку, вони не зазнали суттєвих змін у профілі вивільнення активної основи після 12 місяців зберігання при  $40 \pm 2$  °C і 75 % RH (відносна вологість), з продемонстрованою стабільністю плівки під час стрес-тесту.

Строк придатності

Зразки, отримані таким чином, зберігались протягом дванадцяти місяців у термостатованій печі при температурі  $25 \pm 2$  °C і вологості 60 % RH (відносна вологість).

Три зразки з трьох різних партій були використані та зразки з кожної партії були відібрані після 0, 1, 3, 6 і 12 місяців.

Таблетки були запаковані до Alu/Alu блістерів з метою відтворення кінцевих умов упакування (зазвичай, Alu/Alu блістерні упаковки).

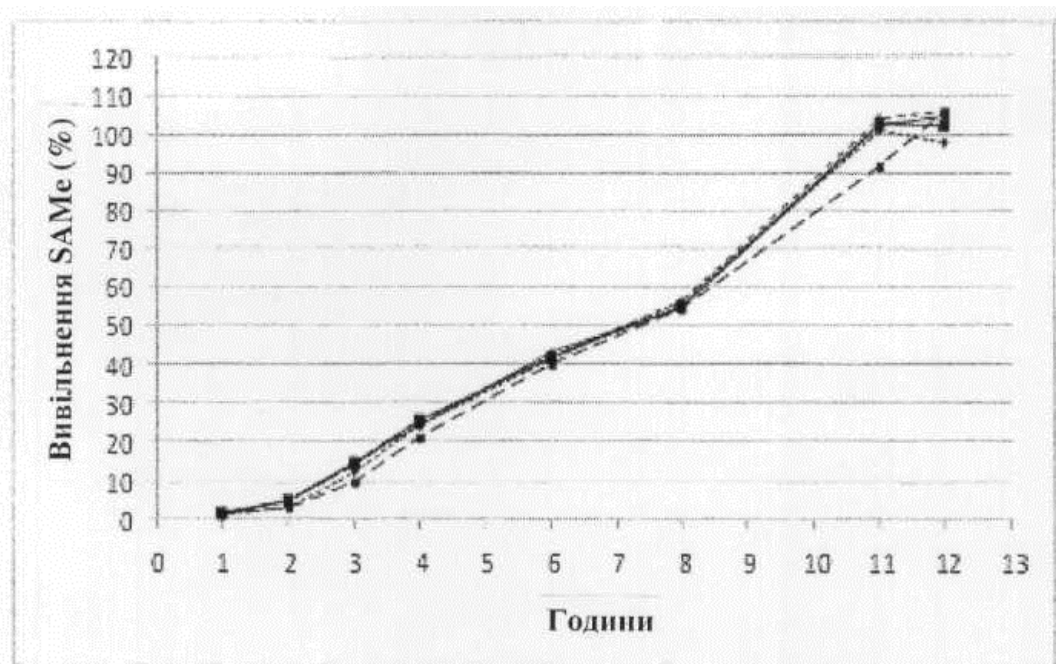
Всі партії зразків, які зберігались при 25 °C і 60 % RH (відносна вологість) (строк придатності), мали різний профіль вивільнення по відношенню до тієї самої композиції зі стеаратом магнію замість стеаринової кислоти (Фігура 5). Також, у цьому випадку, вони не зазнали суттєвих змін профілю розчинення активної основи після 12 місяців зберігання при 25 °C і 60 % RH (відносна вологість), з продемонстрованою стабільністю плівки під час тесту на строк придатності.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

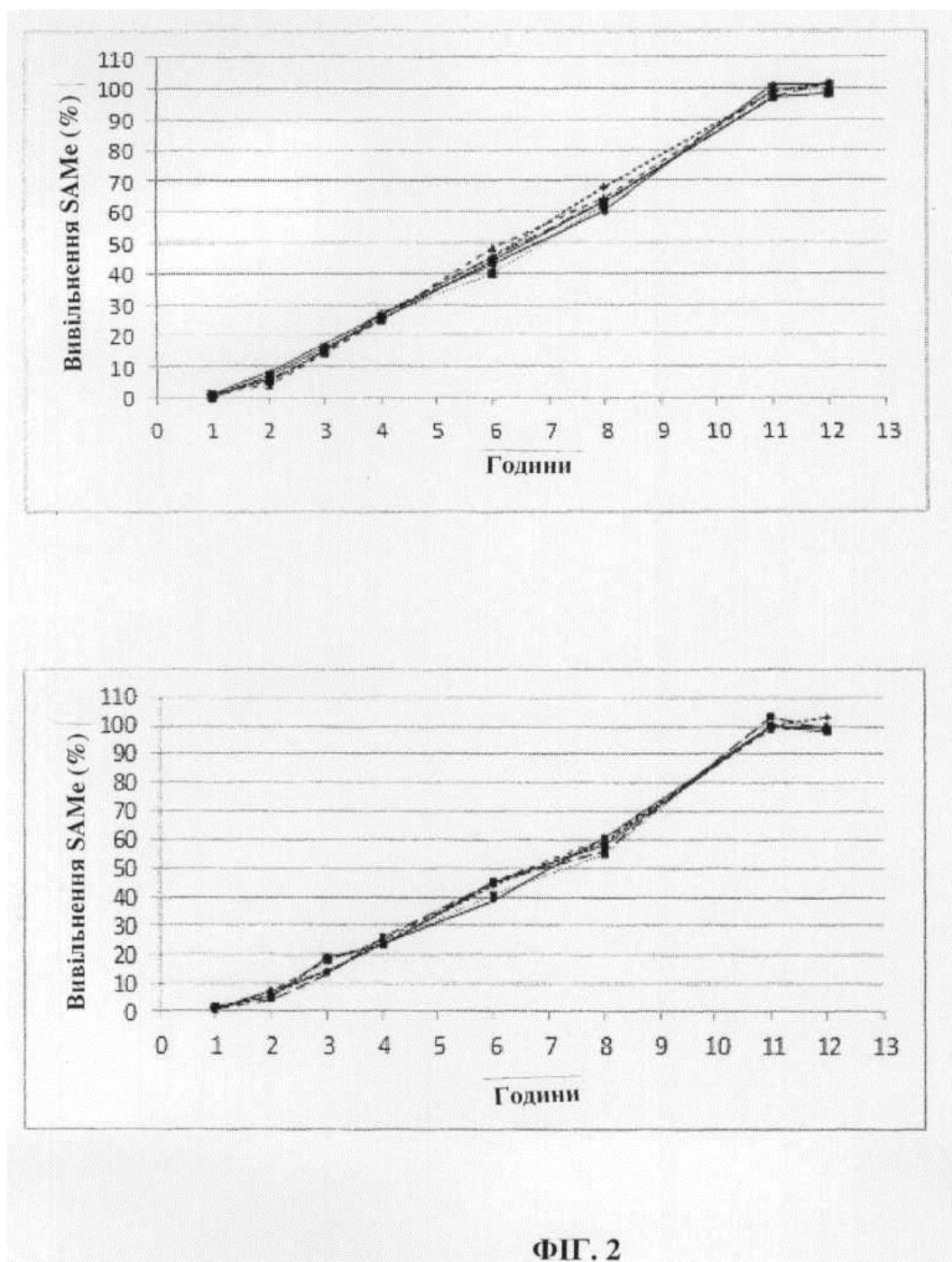
1. Тверда пероральна нутрицевтична і/або фармацевтична композиція з повільним вивільненням, яка містить:

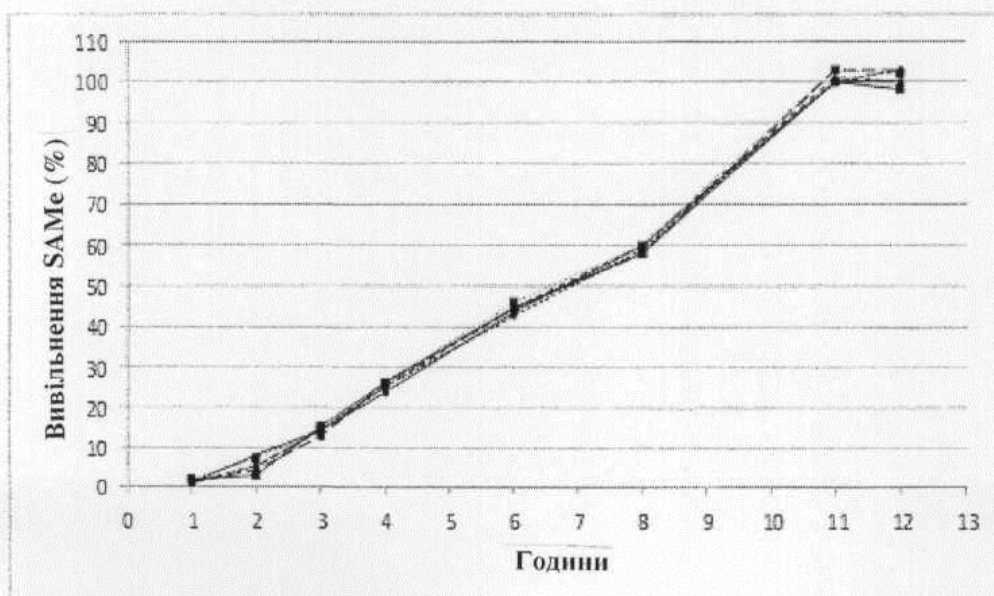
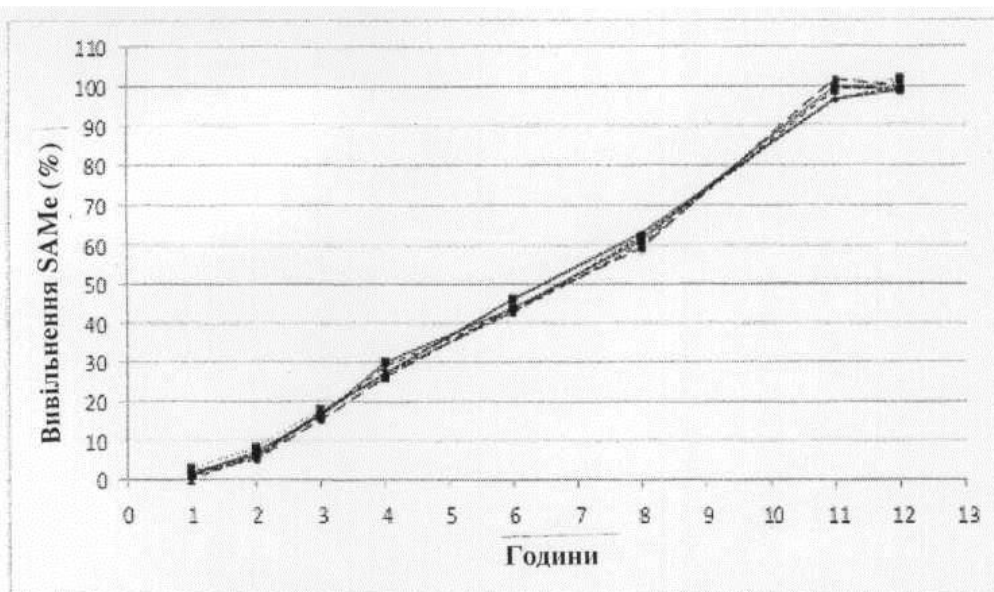
- а) серцевину, що містить донор метильних груп, де вказаний донор метильних груп вибирають із SAME або його фармацевтично прийнятної солі, фолату, відновленого фолату або їх суміші, та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, і
- б) зовнішнє покриття, яке містить шелак і/або його фармацевтично прийнятну сіль, стеарат магнію та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, де шелак і/або його фармацевтично прийнятна сіль наявні у композиції у кількості в діапазоні між 0,5 і 10 ваг. % відносно загальної ваги композиції, і де стеарат магнію наявний у зовнішньому покритті у кількості в діапазоні між 10 і 20 ваг. % відносно зовнішнього покриття.
2. Композиція за п. 1, яка складається з:
- а) серцевини, що містить донор метильних груп та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, і
- б) зовнішнього покриття, що містить шелак і/або його фармацевтично прийнятну сіль, стеарат магнію та принаймні одну фармацевтично прийнятну речовину.
3. Композиція за будь-яким із пп. 1-2, яка **відрізняється** тим, що вказане зовнішнє покриття є покриттям, стійким до шлункового соку.
4. Композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що вказану фармацевтично прийнятну сіль SAME вибирають із S-аденозилметіонінсульфату р-толуенсульфонату, S-аденозилметіоніну 1,4-бутандисульфону, S-аденозилметіонінсульфату, S-аденозилметіонінтозилату і S-аденозилметіонінфітату, переважним є сульфат р-толуенсульфонату або 1,4-бутандисульфат.
5. Композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що вказаний відновлений фолат вибирають із (6S)-5-метилтетрагідрофолієвої кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, переважною є сіль (6S)-5-метилтетрагідрофолієвої кислоти, більш переважною є глюкозамінова сіль (6S)-5-метилтетрагідрофолієвої кислоти.
6. Композиція за будь-яким із пп. 1-2, яка **відрізняється** тим, що вказану шелакову сіль вибирають із аргінінової солі, амонієвої солі, солі бору та солі калію, переважною є аргінінова сіль.
7. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що шелак і/або його фармацевтично прийнятна сіль наявні у формі розчину, переважно у формі водного розчину або у формі спиртового розчину, більш переважно у формі водного розчину.
8. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що SAME і/або його фармацевтично прийнятна сіль наявні у композиції у кількості в діапазоні між 50 і 90 ваг. %, переважно між 60 і 85 ваг. % відносно загальної ваги композиції.
9. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що шелак і/або його фармацевтично прийнятна сіль наявні у композиції у кількості в діапазоні між 1 і 5 ваг. % відносно загальної ваги композиції.
10. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що стеарат магнію наявний у композиції у кількості в діапазоні між 0,2 і 1 ваг. % відносно загальної ваги композиції.
11. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вказану тверду пероральну форму вибирають із прямої суміші, таблеток, капсул і гранул, переважними є таблетки.
12. Спосіб одержання твердої пероральної нутрицевтичної і/або фармацевтичної композиції з повільним вивільненням за п. 1, що включає наступні стадії:
- а) змішування донора метильних груп, який відрізняється тим, що вказаний донор метильних груп вибирають із SAME або його фармацевтично прийнятної солі, фолату, відновленого фолату або їх суміші із принаймні однією фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною;
- б) попереднє стискання, за яким йде гранулювання, суміші, одержаної на стадії а);
- с) змішування гранульованого матеріалу, одержаного на стадії б) з принаймні однією фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною;
- д) покриття оболонкою твердої пероральної форми, одержаної на стадії с) водною фазою, що містить шелак і/або його фармацевтично прийнятну сіль, стеарат магнію та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, причому зазначений спосіб відрізняється тим, що шелак і/або його фармацевтично прийнятна сіль наявні у твердій пероральній нутрицевтичній і/або фармацевтичній композиції з повільним вивільненням у кількості в діапазоні між 0,5 і 10 ваг. % відносно загальної ваги композиції, і відрізняється тим, що стеарат магнію наявний у зовнішньому покритті у кількості в діапазоні між 10 і 20 ваг. % відносно ваги зовнішнього покриття.
13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що під час покриття оболонкою д) вказану тверду пероральну форму підтримують при температурі в діапазоні між 30 °C та 60 °C, переважно між 40 °C та 55 °C, більш переважно при приблизно 48 °C.

14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що вказану температуру підтримують протягом періоду часу в діапазоні між 10 хв. та 2 год., переважно протягом приблизно 1 години.
15. Застосування зовнішнього покриття, яке містить шелак або його фармацевтично прийнятну сіль та стеарат магнію у твердій пероральній формі, для продовження вивільнення донора метильних груп, переважно SAME або відновленого фолату, де вказане зовнішнє покриття відрізняється тим, що шелак і/або його фармацевтично прийнятна сіль наявні у композиції у кількості в діапазоні між 0,5 і 10 ваг. % відносно загальної ваги композиції, і тим, що стеарат магнію наявний у зовнішньому покритті у кількості в діапазоні між 10 і 20 ваг. % відносно ваги зовнішнього покриття.

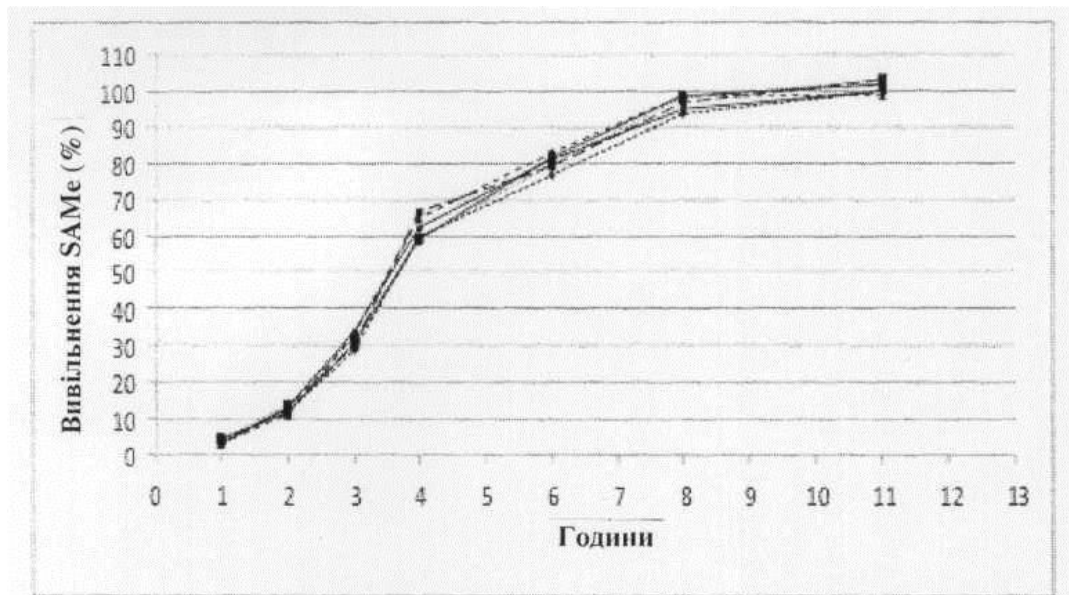


ФІГ. 1

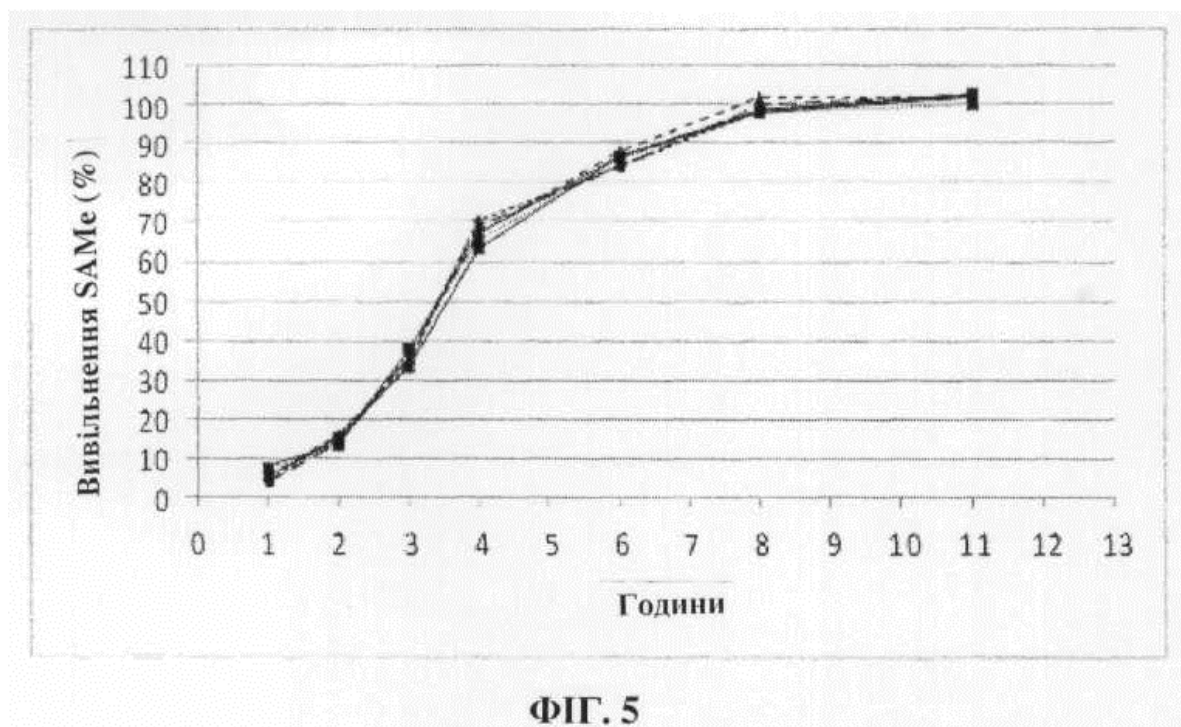




ФІГ. 3



ФІГ. 4



ФІГ. 5

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601