



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **146886** (13) **U**

(51) МПК (2021.01)

A61P 1/00

A61K 9/20 (2006.01)**A61K 39/29** (2006.01)

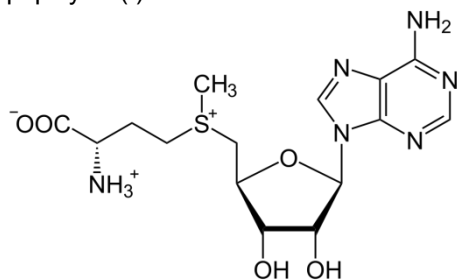
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2020 05225	(72) Винахідник(и): Нітін Джейн (IN)
(22) Дата подання заявки: 12.08.2020	(73) Володілець (володільці): ВАН 99 ЛІМІТЕД , 604 Tower A, New Trade Plaza, 6 On Ping Street, Shatin, N. T., Hong Kong, China (HK)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 01.04.2021	(74) Представник: Якобчук Олена Миколаївна, реєстр. №268
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 31.03.2021, Бюл.№ 13	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ**(57) Реферат:**

Фармацевтична композиція в пероральній твердій дозованій формі містить урсодезоксихолеву кислоту та принаймні одну допоміжну речовину. Додатково містить хімічну сполуку структурної формули (I):



або її фармацевтично прийнятну сіль.

(I)

UA 146886 U

UA 146886 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до фармацевтичних композицій для лікування гепатобіліарних захворювань.

Захворювання печінки умовно діляться на дві групи - дифузні захворювання, коли запальним процесом вражена практично вся маса тканини печінки, наприклад гострий вірусний гепатит; і вогнищеві захворювання - пухлини, кісти. Для діагностики захворювань печінки на першому етапі проводиться ціла серія досліджень крові, а саме печінкові проби. Крім цього, широко застосовується ультразвукове дослідження.

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) - захворювання гепатобіліарної системи обмінного характеру, що проявляється утворенням конкрементів у жовчному міхурі (холецистолітаз), у загальній жовчній протоці (холедохолітаз) і рідше - в печінкових жовчних ходах (внутрішньопечінковий холелітаз). Основними причинами ЖКХ є застій жовчі та запалення жовчного міхура, в меншому ступені - супутні ураження кишечника.

Розрізняють холестеринові, пігментні, вапняні і змішані камені. Конкременти, що складаються з одного компонента, відносно рідкісні. Переважна кількість каменів мають змішаний склад з переважанням холестерину. Вони містять понад 90 % холестерину, 2-3 % кальцієвих солей і 3-5 % пігментів, причому білірубін зазвичай знаходиться у вигляді невеликого ядра в центрі конкременту. Нерідко у одного хворого в жовчних шляхах містяться конкременти різного хімічного складу і структури.

ЖКХ є фактором ризику розвитку деяких інших гепатобіліарних захворювань, зокрема внутрішньо- та позапечінкового холестаза.

Первинний біліарний цироз печінки (ПБЦ) - захворювання печінки, при якому запальний процес спочатку вражає внутрішньопечінкові жовчні найдрібніші протоки, а вже потім поширюється на самі печінкові клітини, викликаючи їх пошкодження, і далі заміщення сполучною тканиною.

Рання ознака первинного біліарного цирозу печінки - свербіж шкіри, спочатку на долонях і підшвах, а потім загальний. Внаслідок порушення виділення жовчі зменшується всмоктування жиророзчинних вітамінів. Дефіцит вітаміну К проявляється синцями, Д - болями в кістках, А - курячою сліпотою, Е - змінами на шкірі. Підвищується рівень холестерину в крові. Згодом страждає функція печінки.

Холестаз - порушення синтезу, секреції та відтоку жовчі. Внутрішньопечінковий холестаз (ВПХ) - гепатобіліарне захворювання, яке характеризується зменшення відтоку жовчі та її надходження у дванадцятипалу кишку за відсутності механічного ушкодження та обструкції позапечінкового біліарного тракту. При цьому холестаз, зокрема ВПХ, є кінцевою точкою розвитку багатьох хронічних гепатобіліарних захворювань та патологій стану печінки, а факторами його розвитку є порушення механізмів утворення та транспортування жовчі на рівні гепатоцитів, ушкодження внутрішньопечінкових протоків, або поєднання обох причин. Основними клінічними проявами ВПХ є свербіж та порушення всмоктування поживних речовин, особливо жирів. Більш пізнім клінічним проявом ВПХ є жовтуха.

Одним з типів ВПХ є внутрішньопечінковий холестаз вагітних (ВПХВ), тобто ураження печінки, обумовлене чутливістю гепатоцитів до статевих гормонів, переважно естрогенів, під час вагітності.

Тривалий розвиток ВПХ може спричинити розвиток первинного біліарного цирозу печінки, і навпаки, первинний біліарний цироз є фактором ризику розвитку ВПХ.

Лікування багатьох гепатобіліарних захворювань і, зокрема описаних вище, включає три підходи. Перший - зміна стилю життя та режиму харчування, що включає нетривале голодування, велику кількість рослинної клітковини з додаванням висівок, що нормалізує і зменшує літогенність жовчі, заборону вживання продуктів, що збільшують жовчоутворення, секрецію шлунка та підшлункової залози (наприклад копченина, тугоплавкі жири, приправи тощо). Другий підхід включає медикаментозне лікування із застосування готових лікарських засобів. Третій підхід включає хірургічне втручання.

В сучасній медичній практиці дуже частими є випадки розвитку одного гепатобіліарного захворювання на фоні іншого, або розвитку основного гепатобіліарного захворювання та супутнього гепатобіліарного захворювання. Прикладами цього можуть бути холестаз, який супроводжується ПБЦ, ВПХ, який супроводжується ПБЦ, холестаз із супутньою жовчнокам'яною хворобою, тощо. Лікування таких комплексних захворювань потребує комплексного підходу, тобто застосування фармацевтичних композицій з комплексною терапевтичною дією або сукупності фармацевтичних композицій з комплексною терапевтичною дією, які ще при цьому діють на одні й ті ж причини захворювання різними механізмами.

Відома фармацевтична композиція УРСОХОЛ в пероральній твердій дозованій формі, яка містить як активний фармацевтичний інгредієнт урсодезоксихолеву кислоту в кількості 250 мг та

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, метилцелюлоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат (див. веб-сторінку з адресою: [http://likicontrol.com.ua/інструкція/?\[27630\]](http://likicontrol.com.ua/інструкція/?[27630])). Пероральними твердими дозованими формами є тверді желатинові капсули.

5 Великим недоліком відомої фармацевтичної композиції є те, що монотерапія деяких гепатобіліарних захворювань за допомогою відомої фармацевтичної композиції є найбільш успішною у певних категорій населення, тобто у жінок середнього віку (старше 50 років) і лише на 50 % успішною у молоді та чоловіків. Тобто, для мінімум двох категорій населення лікування відомою фармацевтичною композицією може виявитися неефективним, і людина може витратити свої часові та фінансові ресурси на лікування, що не призвело до покращення стану організму, або навіть погіршило загальну клінічну ситуацію.

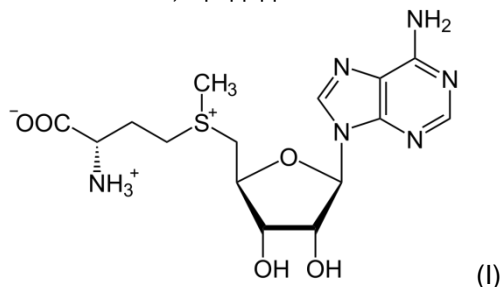
10 Крім цього, у випадку недосягнення цільового терапевтичного ефекту та необхідності застосування відомої фармацевтичної композиції разом з додатковими фармацевтичними композиціями, прихильність пацієнта до лікування та бажання дотримуватись встановленого режиму лікування суттєво знижується. При цьому прихильність пацієнта до лікування завжди є великою проблемою і сильно залежить від організації самого режиму лікування, тобто необхідності відвідувати лікарню, кількості фармацевтичних композицій, які потрібно застосовувати, вартості кожної окремої фармацевтичної композиції, специфічних вимог до застосування кожної окремої фармацевтичної композиції, легкості / складності розрізнати дозовані форми кожної окремої фармацевтичної композиції та ймовірності переплутати дозовані форми кожної окремої фармацевтичної композиції. Тому у випадку комплексного лікування гепатобіліарних захворювань та необхідності застосування декількох окремих фармацевтичних композицій, виникне суттєва проблема з прихильністю пацієнтів до лікування

20 Таким чином, в області лікування гепатобіліарних захворювань існує гостра потреба у нових, ефективних, безпечних та зручних у застосуванні фармацевтичних композицій, максимально простих у застосуванні. При цьому фармацевтична композиція повинна задовольняти сучасним вимогам пацієнтів до лікування, тобто мати комплексну дію та мінімально ускладнювати життя пацієнта.

30 Задачею технічного рішення є створення фармацевтичної композиції для лікування гепатобіліарних захворювань, яка характеризується зручним способом застосування сукупності активних фармацевтичних інгредієнтів у певних терапевтично ефективних визначених лікарем дозах, підходить для клінічного та позаклінічного лікування, сприяє покращенню якості та рівня життя пацієнтів, що сприяє дотриманню пацієнтом режиму лікування та зменшенню фінансового навантаження на пацієнта, а також розширенню арсеналу та асортименту фармацевтичних композицій для лікування гепатобіліарних захворювань.

35 В основу корисної моделі поставлена задача шляхом введення двох активних фармацевтичних інгредієнтів, які діють за різними механізмами, у певних терапевтично ефективних визначених лікарем дозах в одну пероральну тверду дозовану форму фармацевтичної композиції.

40 Поставлена задача вирішується тим, що фармацевтична композиція в пероральній твердій дозованій формі містить урсодезоксихолову кислоту та принаймні одну допоміжну речовину, яка відрізняється тим, що додатково містить хімічну сполуку структурної формули (I):



або її фармацевтично прийнятну сіль.

45 Крім цього, згідно з одним з варіантів технічного рішення, фармацевтична композиція містить урсодезоксихолову кислоту та хімічну сполуку структурної формули (I), при наступній кількості компонентів в одній пероральній твердій дозованій формі, в мг:

урсодезоксихолова кислота	200-550
хімічна сполука структурної формули (I)	200-500.

Крім цього, згідно з одним з варіантів технічного рішення, містить урсодезоксихолову кислоту та хімічну сполуку структурної формули (I), при наступній кількості компонентів в одній пероральній твердій дозованій формі, в мг:

урсодезоксихолову кислоту	500
хімічна сполука структурної формули (I)	400.

Крім цього, згідно з одним з варіантів технічного рішення, фармацевтично прийнятну сіль хімічної сполуки структурної формули (I) вибирають з 1,4-бутандісульфонату хімічної сполуки структурної формули (I).

Крім цього, згідно з одним з варіантів технічного рішення, фармацевтична композиція містить урсодезоксихолову кислоту та 1,4-бутандісульфонат хімічної сполуки структурної формули (I), при наступній кількості компонентів в одній пероральній твердій дозованій формі, в мг:

урсодезоксихолева кислота	200-550
1,4-бутандісульфонат хімічної сполуки структурної формули (I)	600-900.

Крім цього, згідно з одним з варіантів технічного рішення, фармацевтична композиція містить урсодезоксихолову кислоту та 1,4-бутандісульфонат хімічної сполуки структурної формули (I), при наступній кількості компонентів в одній пероральній твердій дозованій формі, в мг:

урсодезоксихолову кислоту	500
1,4-бутандісульфонат хімічної сполуки структурної формули (I)	760.

Крім цього, згідно з одним з варіантів технічного рішення, фармацевтична композиція в пероральній твердій дозованій формі виконана в формі таблетки, вкритої оболонкою.

Крім цього, згідно з одним з варіантів технічного рішення, фармацевтична композиція в пероральній твердій дозованій формі виконана в формі таблетки без оболонки.

Крім цього, згідно з одним з варіантів технічного рішення, фармацевтична композиція в пероральній твердій дозованій формі виконана в формі капсули.

Крім цього, згідно з одним з варіантів технічного рішення, як фармацевтична композиція фармацевтично прийнятну допоміжну речовину містить принаймні одну речовину, вибрану з групи: наповнювачі, розріджувачі, зв'язувальні речовини, розпушувачі, ковзні речовини, змащувальні речовини, дезінтегранти, плівкоутворювачі, пролонгатори, глазурувальні речовини, стабілізатори, пігменти, ароматизатори та смакові добавки.

Крім цього, згідно з одним з варіантів технічного рішення, як фармацевтично прийнятну допоміжну речовину містить принаймні одну речовину, обрану зі списку: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, гіпромелоза, натрію лаурилсульфат, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, натрію крохмаль гліколят, дисперсія метакрилатного співполімеру, тальк, кальцію фосфат, кросповідон, повідон, макрогол, магнію стеарат, гліцерол триацетат, триацетин, титану діоксид, симетикон, полісорбат, натрію гідроксид, заліза оксид червоний, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Крім цього, згідно з одним з варіантів технічного рішення, фармацевтичну композицію використовують для лікування гепатобіліарних захворювань.

Крім цього, згідно з одним з варіантів технічного рішення, фармацевтичну композицію використовують для лікування гепатобіліарних захворювань, які представляють собою внутрішньопечінковий холестааз, що супроводжується первинним біліарним цирозом та/або наявністю холестеринових жовчних каменів.

Фармацевтична композиція - комбінація речовин (одного або декількох активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей. Фармацевтична композиція за технічним рішенням містить два активні фармацевтичні інгредієнти в одній пероральній дозованій формі, а саме урсодезоксихолову кислоту та хімічну сполуку структурної формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль.

Урсодезоксихолева кислота - гепатопротекторний та гіпохолестеринемічний агент, який має жовчогінну дію, зменшує синтез холестерину у печінці, всмоктування його в кишечнику та концентрацію в жовчі, підвищує розчинність холестерину у жовчовидільній системі, стимулює утворення та виділення жовчі. Крім цього, урсодезоксихолева кислота - антихолестатичний агент, який пригнічує секрецію токсичних жовчних кислот в жовч, всмоктування їх у повздожній

кишці і забезпечує їх виведення з організму. Крім цього, урсодезоксихолева кислота - цитопротекторний агент, який покращує текучість фосфоліпідного біошару мембрани гепатоцитів, відновлює структуру клітин та захищає їх від ушкоджень. Крім цього, урсодезоксихолева кислота - літотичний агент, який знижує літогенність жовчі внаслідок формування рідких кристалів з молекулам холестерину, попередження утворення і розчинення жовчних каменів. Крім цього, урсодезоксихолева кислота - імуномодулюючий агент, який знижує синтез імунокомпетентного IgM, в меншому ступені - IgG та IgA, зменшує експресію антигенів гістосумісності на гепатоцитах та холангіоцитах, що попереджає активацію цитотоксичних Т-лімфоцитів, зменшує продукування аутоантитіл та сприяє зниженню імунопатологічних реакцій. Крім цього, урсодезоксихолева кислота - антиапоптичний агент, який зменшує концентрацію іонізованого кальцію в клітинах та блокує вихід цитохрому С з мітохондрій, що попереджає активацію каспаз та апоптоз холангіоцитів.

У фармацевтичній композиції за технічним рішенням урсодезоксихолева кислота призначена для розчинення холестеринових жовчних каменів не більше 15 мм у діаметрі у хворих з функціонуючим жовчним міхуром, а також для симптоматичного лікування ПБЦ, зокрема ПБЦ за умов відсутності декомпенсованого цирозу печінки, та гепатобіліарних порушень при муковісцидозі дітям віком від 6 до 18 років.

Вміст урсодезоксихолевої кислоти у фармацевтичній композиції знаходиться в межах 200-550 мг, переважно вміст урсодезоксихолевої кислоти у фармацевтичній композиції становить 250 мг та 500 мг.

Хімічна сполука структурної формули (I) - гепатопротекторний агент, який належить до групи засобів, які впливають на травну систему та метаболізм. Хімічна сполука структурної формули (I) приймає участь у трансметилуванні, транссульфуруванні та амінопропілюванні, і за рахунок цього має антиоксидантну дію (стимулює синтез глутатіону), регенеративну дію (сприяє синтезу поліамінів), антихолестатичну дію (виводить токсичні жовчні кислоти), нейропротекторну дію та антидепресивну дію.

У фармацевтичній композиції хімічна сполука структурної формули (I) представляє собою метаболіт незамінної амінокислоти-L-метіоніну, який синтезується у печінці. При цьому для забезпечення стабільності хімічної сполуки структурної формули (I) у фармацевтичній композиції за технічним рішенням передбачено застосування її солей, зокрема гідрохлориду, сульфату, броміду, йодиду, тозилату, мезилату, сульфонатів, ацилтауринатів. Переважною сіллю хімічної сполуки структурної формули (I) є 1,4-бутандисульфонат хімічної сполуки структурної формули (I).

У фармацевтичній композиції вміст хімічної сполуки структурної формули (I) у перерахунку на катіонну форму знаходиться в межах 200-500 мг, що еквівалентно 600-900 мг 1,4-бутандисульфонату хімічної сполуки структурної формули (I), переважно вміст хімічної сполуки структурної формули (I) у перерахунку на катіонну форму становить 400 мг, що еквівалентно 760 мг 1,4-бутандисульфонату хімічної сполуки структурної формули (I).

У фармацевтичній композиції за технічним рішенням хімічна сполука структурної формули (I) призначена для лікування внутрішньопечінкового холестаза у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки, а також внутрішньопечінковий холестаз у вагітних та депресивних синдромах.

Фармацевтичну композицію призначено для лікування таких гепатобіліарних захворювань, як холестаз, зокрема ВПХ, ВПХ, що супроводжується ПБЦ, ВПХ із супутньою жовчнокам'яною хворобою, яка проявляється холестериновим жовчними каменями, а також ПБЦ.

Додатково, фармацевтична композиція може містити фармацевтично прийнятні допоміжні речовини. Використання прийнятних допоміжних речовин для виготовлення фармацевтичної композиції в твердій дозованій формі дозволяє забезпечити одержання фармацевтичної композиції в твердій дозованій формі, що характеризуються прийнятними фізико-хімічними показниками, органолептичними властивостями та гарними показниками терміну зберігання.

Як фармацевтично прийнятні допоміжні речовини можна застосовувати будь-які фармацевтично прийнятні речовини, відомі спеціалістам в галузі фармакології, а саме носії, наповнювачі, розчинники, плівкоутворювачі, гелеутворювачі, піноутворювачі, емульгатори, стабілізатори, солюбілізатори, пластифікатори, зв'язувальні речовини, змашувальні речовини, консерванти, коригенти смаку, коригенти запаху, барвники та пігменти. Як наповнювачі можна застосовувати будь-які наповнювачі, відомі фахівцю в галузі фармакології, наприклад крохмалі, цукри (сахарозу, лактозу, глюкозу тощо), магнію карбонат, оксид магнію, хлорид натрію, гідрокарбонат натрію, каолін, желатин, целюлозу (целюлозу мікросталічну, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу тощо), декстрин, амілопектин тощо. Як зв'язувальні речовини можна застосовувати будь-які зв'язувальні речовини, відомі фахівцю в галузі фармакології, наприклад

целюлозу (карбоксиметилцелюлозу, оксіетилцелюлозу, оксипропілметилцелюлозу тощо), спирти (етилловий, полівініловий тощо), полівінілпіролідон, альгінову кислоту або альгірати тощо. Як ковальні речовини можна застосовувати будь-які ковальні речовини, відомі фахівцю в галузі фармакології, наприклад крохмалі, тальк, поліетиленоксид, аеросил тощо. Як змашувальні речовини можна застосовувати будь-які змашувальні речовини, відомі фахівцю в галузі фармакології, наприклад магнію або кальцію стеарат, стеаринову кислоту тощо. Особливо придатними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами є лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, гіпромелоза, натрію лаурилсульфат, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, натрію крохмаль гліколят, дисперсія метакрилатного співполімеру, тальк, кальцію фосфат, кросповідон, повідон, макрогол, магнію стеарат, гліцерол триацетат, триацетин, титану діоксид, симетикон, полісорбат, натрію гідроксид, заліза оксид червоний, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Пероральної твердої дозованої формою фармацевтичної композиції може бути, таблетка, вкрита оболонкою, таблетка без оболонки, капсула. Пероральні тверді дозовані форми фармацевтичної композиції з різним вмістом активних фармацевтичних інгредієнтів можуть бути забарвлені у різні кольори та / або мати різне буквенне позначення та / або мати різне числове позначення та / або мати різну форму.

ПРИКЛАД 1

Етап 1. Просіювання. Лактози моногідрат, кукурудзяний крохмаль, пропілгалат, динатрію едетат просіюють до повного проходження крізь сито 40 меш, урсодезоксихолеву кислоту, 1,4-бутандисульфат хімічної сполуки структурної формули (I), магнію стеарат та очищений тальк просіюють до повного проходження крізь сито 60 меш.

Етап 2. Сухе змішування. Просіяні лактози моногідрат - 9,154 кг, кукурудзяний крохмаль - 6,860 кг, пропілгалат - 0,003 кг, та динатрію едетат - 0,0029 кг, урсодезоксихолеву кислоту - 25,0 кг переносять у високошвидкісний змішувач-гранулятор і перемішують протягом 10,0 хв на повільних обертах.

Етап 3. Приготування крохмальної пасти. Очищену воду (10 кг) нагрівають до 90 °C в ємності для приготування пасти, оснащений нагрівальним кожухом. Кукурудзяний крохмаль (1,950 кг) просіюють крізь сито 60 меш у ємність з водою для приготування пасти і перемішують протягом 2 хвилин для отримання однорідної суспензії. Отриману суспензію фільтрують крізь нейлонову тканину 120 меш у чисту ємність з нержавіючої сталі. Суспензію переносять в чисту ємність з нержавіючої сталі і охолоджують до 37 °C.

Етап 4. Отримання гранул. Пасту, отриману на етапі 3, додають до суміші, отриманої на етапі 2, у високошвидкісному змішувачі-грануляторі та перемішують протягом 10 хвилин до отримання гранул. Вологі гранули переносять у сушарку із псевдозрідженим шаром і сушать протягом 30 хвилин при 65 °C. Всі висушені гранули просіюють крізь сито 12 меш, а гранули, які не пройшли крізь сито, подрібнюють у млині, оснащеному решетом з розміром чарунок 1,0 мм, після чого гранули пропускають крізь просіювальну машину із ситом 12 меш. Цю операцію повторюють, доки всі гранули не пройдуть крізь сито 12 меш. Гранули необхідного розміру сушать у сушарці із псевдозрідженим шаром до залишкового вмісту вологи не більше 3 % мас. Температура на вході в сушарку - 65 °C, на виході - 38 °C, тривалість сушіння - 30 хвилин.

Етап 5. Опудрювання. Висушені гранули переносять у восьмикутний змішувач і перемішують протягом 5 хвилин. У змішувач додають очищений тальк (0,29 кг), магнію стеарат (0,29 кг), 1,4-бутандисульфат хімічної сполуки структурної формули (I) (76,0 кг) і перемішують протягом 15 хвилин.

Етап 6. Таблетування. Опудрені гранули таблетують, згідно із технологічним регламентом на будь-якій прийнятній таблетній машині з отриманням серцевин таблеток.

Етап 7. Приготування розчину для покриття таблеток. У ємність з нержавіючої сталі наливають очищену воду (35,0 кг), при перемішуванні додають гідроксипропілметилцелюлозу (0,36 кг), поліетиленгліколь PEG 6000 (0,10 кг) та очищений тальк (0,10 кг). Суміш перемішують протягом 10 хвилин. В іншу ємність з нержавіючої сталі наливають очищену воду (35,0 кг), при перемішуванні додають діоксид титану (0,24 кг) та оксид заліза червоний (0,02 кг). Суміш перемішують протягом 20 хвилин. Перший розчин при постійному перемішуванні вливають у другий розчин до отримання гомогенного розчину для покриття таблеток.

Етап 8. Покриття таблеток оболонкою. У високошвидкісний змішувач-гранулятор завантажують серцевини таблеток і при постійному перемішуванні на невеликих обертах додають розчин для покриття таблеток. Перемішування триває 10 хвилин.

Таким чином отримують фармацевтичну композицію в пероральній твердій дозованій формі, а саме у формі таблетки, вкритої оболонкою, яка містить 250 мг урсодезоксихолевої кислоти та

760 мг 1,4-бутандисульфонату хімічної сполуки структурної формули (I), що еквівалентно 400 мг хімічної сполуки структурної формули (I) в катіонній формі.

ПРИКЛАД 2

Етап 1. Просіювання. Лактози моногідрат, кукурудзяний крохмаль, пропілгалат, динатрію едетат просіюють до повного проходження крізь сито 40 меш, урсодезоксихолеву кислоту, 1,4-бутандисульфонат хімічної сполуки структурної формули (I), магнію стеарат та очищений тальк просіюють до повного проходження крізь сито 60 меш.

Етап 2. Сухе змішування. Просіяні лактози моногідрат - 9,154 кг, кукурудзяний крохмаль - 6,860 кг, пропілгалат - 0,003 кг, та динатрію едетат - 0,0029 кг, урсодезоксихолеву кислоту - 50,0 кг переносять у високошвидкісний змішувач-гранулятор і перемішують протягом 10,0 хв на повільних обертах.

Етап 3. Приготування крохмальної пасти. Очищену воду (10 кг) нагрівають до 90 °С в ємності для приготування пасти, оснащений нагрівальним кожухом. Кукурудзяний крохмаль (1,950 кг) просіюють крізь сито 60 меш у ємність з водою для приготування пасти і перемішують протягом 2 хвилин для отримання однорідної суспензії. Отриману суспензію фільтрують крізь нейлонову тканину 120 меш у чисту ємність з нержавіючої сталі. Суспензію переносять в чисту ємність з нержавіючої сталі і охолоджують до 37 °С.

Етап 4. Отримання гранул. Пасту, отриману на етапі 3, додають до суміші, отриманої на етапі 2, у високошвидкісному змішувачі-грануляторі та перемішують протягом 10 хвилин до отримання гранул. Вологі гранули переносять у сушарку із псевдозрідженим шаром і сушать протягом 30 хвилин при 65 °С. Всі висушені гранули просіюють крізь сито 12 меш, а гранули, які не пройшли крізь сито подрібнюють у млині, оснащеному решетом з розміром чарунок 1,0 мм, після чого гранули пропускають крізь просіювальну машину із ситом 12 меш. Цю операцію повторюють, доки всі гранули не пройдуть крізь сито 12 меш. Гранули необхідного розміру сушать у сушарці із псевдозрідженим шаром до залишкового вмісту вологи не більше 3 % мас. Температура на вході в сушарку - 65 °С, на виході - 38 °С, тривалість сушіння - 30 хвилин.

Етап 5. Опудрювання. Висушені гранули переносять у восьмикутний змішувач і перемішують протягом 5 хвилин. У змішувач додають очищений тальк (0,29 кг), магнію стеарат (0,29 кг), 1,4-бутандисульфонат хімічної сполуки структурної формули (I) (76,0 кг) і перемішують протягом 15 хвилин.

Етап 6. Таблетування. Опудрені гранули таблетують, згідно із технологічним регламентом на будь-якій прийнятній таблетній машині з отриманням серцевин таблеток.

Етап 7. Приготування розчину для покриття таблеток. У ємність з нержавіючої сталі наливають очищену воду (35,0 кг), при перемішуванні додають гідроксипропілметилцелюлозу (0,36 кг), поліетиленгліколь PEG 6000 (0,10 кг) та очищений тальк (0,10 кг). Суміш перемішують протягом 10 хвилин. В іншу ємність з нержавіючої сталі наливають очищену воду (35,0 кг), при перемішуванні додають діоксид титану (0,24 кг) та оксид заліза червоний (0,02 кг). Суміш перемішують протягом 20 хвилин. Перший розчин при постійному перемішуванні вливають у другий розчин до отримання гомогенного розчину для покриття таблеток.

Етап 8. Покриття таблеток оболонкою. У високошвидкісний змішувач-гранулятор завантажують серцевини таблеток і при постійному перемішуванні на невеликих обертах додають розчин для покриття таблеток. Перемішування триває 10 хвилин.

Таким чином отримують фармацевтичну композицію в пероральній твердій дозованій формі, а саме у формі таблетки, вкритої оболонкою, яка містить 500 мг урсодезоксихолевої кислоти та 760 мг 1,4-бутандисульфонату хімічної сполуки структурної формули (I), що еквівалентно 400 мг хімічної сполуки структурної формули (I) в катіонній формі.

ПРИКЛАД 3

Було проведено клінічне дослідження ефективності та безпечності застосування фармацевтичної композиції за технічним рішенням при лікуванні ПБЦ.

До дослідження були залучені жінки віком від 36 до 57 років з діагностовано ПБЦ. Протягом 2 місяців дослідження учасники застосовували урсодезоксихолеву кислоту в дозуванні 10 мг/кг/діб. Через 2 місяці учасників було рандомізовано у дві групи: перша група продовжувала застосовувати урсодезоксихолеву кислоту в дозуванні 10 мг/кг/діб впродовж 32 днів; друга група застосовувала фармацевтичну композицію за технічним рішенням впродовж 32 днів. Показники ефективності - зменшення інтенсивності свербіжу, зменшення інтенсивності жовтухи. Безпечність оцінювали за частотою розвитку побічних ефектів.

У учасників першої групи наприкінці дослідження свербіж зник у 30 % та зменшився у 40 %, у учасників другої групи - зник у 55 % та зменшився у решти.

Загалом, наприкінці дослідження чітка позитивна клінічна відповідь спостерігалася у 70 % учасників першої групи та 100 % учасників другої групи. Рівень білірубіну у учасників першої

групи знизився на 45 %, другої групи - на 63 %. Концентрація загального холестерину у сироватці крові у учасників першої групи знизилася на 23 %, другої групи - на 31 %. Вміст тригліцеридів у сироватці крові учасників обох груп суттєво не змінився.

Переносимість фармацевтичної композиції була гарною, побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням фармацевтичної композиції, відмічено не було.

Отже, результати дослідження підтверджують ефективність та безпечність фармацевтичної композиції за технічним рішенням для лікування ПБЦ.

Наведені приклади призначені лише для ілюстрації технічного рішення, і ніяким чином не обмежують технічне рішення.

Технічний результат, який досягається технічним рішенням, наступний:

- Фармацевтична композиція за технічним рішенням характеризується зручним способом застосування, оскільки знаходиться в оптимальній пероральній твердій дозованій формі, а саме у формі таблетки або капсули, прийнятній для легкого та безболісного проковтування. Крім цього, оптимальний якісний та кількісний склад фармацевтичної композиції, а саме наявність в одній пероральній дозованій формі сукупності активних фармацевтичних інгредієнтів з комплексною дією, у конкретних терапевтично ефективних визначених лікарем дозах, дозволяє максимально спростити застосування фармацевтичної композиції за технічним рішенням. Запропонований ряд терапевтичних доз дозволяє пацієнту легко переходити від однієї фармацевтичної композиції до іншої, при потребі збільшити або зменшити терапевтичну дозу для досягнення цільового терапевтичного ефекту.

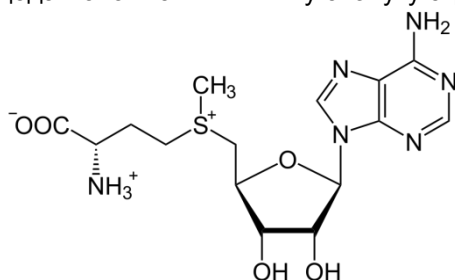
- Фармацевтична композиція за технічним рішенням сприяє покращенню якості та рівня життя пацієнта, що сприяє дотриманню пацієнтом режиму лікування та зменшенню фінансового навантаження на пацієнта за рахунок введення в одну пероральну тверду дозовану форму сукупності активних фармацевтичних інгредієнтів у конкретних терапевтично ефективних визначених лікарем дозах. Відсутність необхідності застосовувати декілька фармацевтичних композицій суттєво сприяє прихильності пацієнта до лікування та збільшенню бажання дотримуватися режиму лікування. Крім цього, фармацевтична композиція за технічним рішенням може застосовуватися для клінічного та позаклінічного лікування, що додатково спрощує режим лікування та збільшує бажання дотримуватися призначеного режиму лікування.

- Фармацевтична композиція за технічним рішенням сприяє зменшенню фінансового навантаження на пацієнта за рахунок застосування лише однієї фармацевтичної композиції замість декількох окремих фармацевтичних композицій, що додатково сприяє дотриманню режиму лікування.

- Фармацевтична композиція за технічним рішенням дозволяє розширити асортимент фармацевтичних композицій для лікування гепатобіліарних захворювань за рахунок того, що пропонується введення в одну пероральну тверду дозовану форму сукупності активних фармацевтичних інгредієнтів у конкретних терапевтично ефективних визначених лікарем дозах. При цьому фармацевтична композиція за технічним рішенням вигідно відрізняється від існуючого асортименту, оскільки задовольняє сучасні вимоги пацієнтів до лікування, тобто характеризується комплексною дією і усуває всі можливі симптоми хронічного запору, а також не ускладнює життя пацієнта за рахунок того, що пацієнту необхідно застосовувати лише одну фармацевтичну композицію.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Фармацевтична композиція в пероральній твердій дозованій формі, що містить урсодезоксихолеву кислоту та принаймні одну допоміжну речовину, яка **відрізняється** тим, що додатково містить хімічну сполуку структурної формули (I):



(I)

або її фармацевтично прийнятну сіль.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить урсодезоксихолову кислоту та хімічну сполуку структурної формули (I), при наступній кількості компонентів в одній пероральній твердій дозованій формі, в мг:
урсодезоксихолова кислота 200-550
хімічна сполука структурної формули (I) 200-500.
- 5 3. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, яка **відрізняється** тим, що містить урсодезоксихолову кислоту та хімічну сполуку структурної формули (I), при наступній кількості компонентів в одній пероральній твердій дозованій формі, в мг:
урсодезоксихолова кислота 500
хімічна сполука структурної формули (I) 400.
- 10 4. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятну сіль хімічної сполуки структурної формули (I) вибирають з 1,4-бутандисульфону хімічної сполуки структурної формули (I).
- 10 5. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що містить урсодезоксихолову кислоту та 1,4-бутандисульфону хімічної сполуки структурної формули (I), при наступній кількості компонентів в одній пероральній твердій дозованій формі, в мг:
урсодезоксихолова кислота 200-550
1,4-бутандисульфону хімічної сполуки структурної формули (I) 600-900.
- 15 6. Фармацевтична композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що містить урсодезоксихолову кислоту та 1,4-бутандисульфону хімічної сполуки структурної формули (I), при наступній кількості компонентів в одній пероральній твердій дозованій формі, в мг:
урсодезоксихолова кислота 500
1,4-бутандисульфону хімічної сполуки структурної формули (I) 760.
- 20 7. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що виконана в формі таблетки, вкритої оболонкою.
- 20 8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що виконана в формі таблетки без оболонки.
- 20 9. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що виконана в формі капсули.
- 25 10. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що як фармацевтично прийнятну допоміжну речовину містить принаймні одну речовину, вибрану з групи: наповнювачі, розріджувачі, зв'язувальні речовини, розпушувачі, ковзні речовини, змащувальні речовини, дезінтегранти, плівкоутворювачі, пролонгатори, глазурувальні речовини, стабілізатори, пігменти, ароматизатори та смакові добавки.
- 30 11. Фармацевтична композиція за п. 10, яка **відрізняється** тим, що як фармацевтично прийнятну допоміжну речовину містить принаймні одну речовину, вибрану зі списку: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, гіпромелоза, натрію лаурилсульфат, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, натрію крохмаль гліколят, дисперсія метакрилатного співполімеру, тальк, кальцію фосфат, кросповідон, повідон, макрогол, магію стеарат, гліцерол триацетат, триацетин, титану діоксид, симетикон, полісорбат, натрію гідроксид, заліза оксид червоний, кремнію діоксид колоїдний безводний.
- 35 12. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-11, яка **відрізняється** тим, що її використовують для лікування гепатобілярних захворювань.
- 40 13. Фармацевтична композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що її використовують для лікування гепатобілярних захворювань, які являють собою внутрішньопечінковий холестаз, що супроводжується первинним білярним цирозом та/або наявністю холестеринових жовчних каменів.