



(51) МПК
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012101819/15, 18.06.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 18.06.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 19.06.2009 HU P0900383;
 19.04.2010 HU P1000215

(43) Дата публикации заявки: 27.07.2013 Бюл. № 21

(45) Опубликовано: 27.08.2014 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2008013416 A1, 31.01.2008. WO 2007027941 A2, 08.03.2007. H. Talsma, A. Y. Özer, L. van Bloois, D.J.A. Crommelin / The Size Reduction of Liposomes with a High Pressure Homogenizer (Microfluidizer). Characterization of Prepared Dispersions and Comparison with Conventional Methods / 2008, vol.15, N2, pp.197-207. US 5560932 A, 01.10.1996. US 20060165806 A1, 27.07.2006

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 19.01.2012

(86) Заявка РСТ:
 HU 2010/000070 (18.06.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2010/146406 (23.12.2010)

Адрес для переписки:

197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-ПАТЕНТ"

(72) Автор(ы):

ФИЛИПЧЕИ Геновева (HU),
ЭТВЁШ Жольт (HU),
ПОНГРАЦ Каталин (HU),
ДАРВАШ Ференц (HU)

(73) Патентообладатель(и):

НАНОФОРМ ХУНГАРИ ЛТД. (HU)

(54) КОМПОЗИЦИИ ТЕЛМИСАРТАНА В ФОРМЕ НАНОЧАСТИЦ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармацевтики, а именно к стабильной фармацевтической композиции наноструктурированного телмисартана для лечения гипертензии, содержащей наноструктурированный телмисартан, имеющий средний размер частиц менее чем примерно 600 нм, и по меньшей мере один стабилизатор,

выбранный из группы додецилсульфата натрия и поливинилпирролидона, где композиция получена в проточном реакторе непрерывного действия, предпочтительно в проточном реакторе непрерывного действия на основе микроструйной техники, а также к способу получения композиции и ее применению. Изобретение обеспечивает улучшение физико-химических характеристик и

фармакокинетики действующего начала. 5 н. и 6

з.п. ф-лы, 9 пр., 3 табл., 14 ил.

R U 2 5 2 6 9 1 4 C 2

R U 2 5 2 6 9 1 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01)*A61K 31/4184* (2006.01)*A61P 9/12* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012101819/15, 18.06.2010**(24) Effective date for property rights:
18.06.2010

Priority:

(30) Convention priority:
19.06.2009 HU P0900383;
19.04.2010 HU P1000215(43) Application published: **27.07.2013** Bull. № 21(45) Date of publication: **27.08.2014** Bull. № 24(85) Commencement of national phase: **19.01.2012**(86) PCT application:
HU 2010/000070 (18.06.2010)(87) PCT publication:
WO 2010/146406 (23.12.2010)

Mail address:

197101, Sankt-Peterburg, a/ja 128, "ARS-PATENT"

(72) Inventor(s):

FILIPChEI Genoveva (HU),
EhTVESh Zhol't (HU),
PONGRATs Katalin (HU),
DARVASh Ferents (HU)

(73) Proprietor(s):

NANOFORM KhUNGARI LTD. (HU)**(54) COMPOSITIONS OF TELMISARTAN IN FORM OF NANOPARTICLES, AND METHOD FOR PREPARING THEM**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceuticals, namely to a stable pharmaceutical composition of nanostructured telmisartan for treating hypertension, containing nanostructured telmisartan having an average particle size less than approximately 600 nm, and at least one stabilising agent specified in a group of sodium dodecyl sulphate and polyvinyl pyrrolidone, wherein

the composition is prepared in a continuous flow reactor, preferentially in a microfluidics continuous flow reactor, as well as to a method for preparing the composition and using it.

EFFECT: invention provides better physical-chemical characteristics and pharmacokinetics of the active principle.

11 cl, 9 ex, 3 tbl, 14 dwg

Область изобретения

Настоящее изобретение направлено на композиции наноструктурированного (в форме наночастиц) телмисартана, на способ их получения и содержащие их фармацевтические композиции.

5 Наночастицы телмисартана в соответствии с изобретением имеют средний размер частиц менее чем примерно 600 нм. Телмисартан является антагонистом рецептора ангиотензина II (ARB), применяемым при лечении гипертензии.

Предшествующий уровень техники

10 А. Предшествующий уровень техники, относящийся к образованию/получению наночастиц

Разработка наночастиц для фармацевтических применений имеет дело с возникновением новых технологий для развития производственных решений под заказ для систем доставки лекарств. Системы доставки лекарств должны положительно влиять на скорость всасывания, распределение, метаболизм и выведение лекарства или 15 других родственных химических веществ в организме. Кроме того, система доставки лекарства должна давать возможность лекарству связываться с его рецептором-мишенью и влиять на передачу сигнала и активность этого рецептора. Материалы для доставки лекарства должны быть совместимыми с ним, легко связываться с конкретным лекарством и обладать способностью к разложению на фрагменты после применения, 20 которые либо претерпевают метаболизм, либо выводятся через нормальные экскреторные пути.

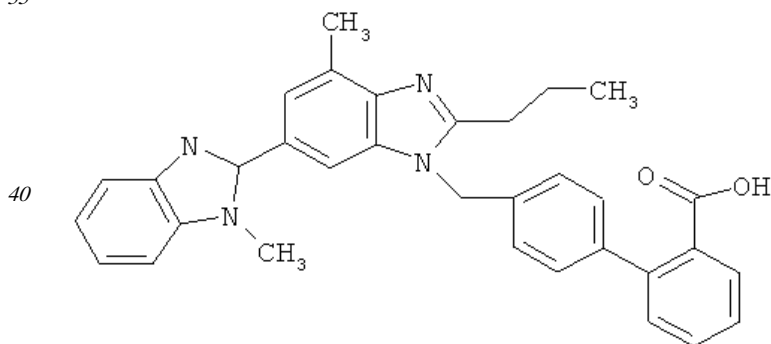
Другой подход состоит в получении активного ингредиента (АФИ) в форме наночастиц.

25 Композиция телмисартана описана в заявках на патент US 20020094997, US2009/0030057 A1, US 20090012140 и EP 1797872 A1.

Наночастицы АФИ могут быть получены, используя, например, методы измельчения, гомогенизации, осаждения или методы сверхкритических сред, которые известны в данной области техники. Способы получения композиций в форме наночастиц также описаны в US 5718388, US 5862999, US 5665331, US 5543133, US 5534270.

30 Б. Предшествующий уровень техники, относящийся к телмисартану

Телмисартан химически описан как 4'-[(1,4'-диметил-2'-пропил-2,6'-би-1H-бензимидазол)-1-ил]метил]-[1,1'-дифенил]-2-карбоновая кислота. Его эмпирическая формула представляет собой C₃₃H₃₀N₄O₂, его молекулярная масса равна 514,63, и его 35 структурная формула представляет собой:



45 Телмисартан представляет собой твердое вещество от белого до слегка желтоватого цвета. Он практически нерастворим в воде и в диапазоне pH от 3 до 9, слабо растворим в сильной кислоте (за исключением нерастворимости в соляной кислоте) и растворим в сильном основании.

Телмисартан имеется в продаже в виде таблеток для перорального введения, содержащих 20 мг, 40 мг или 80 мг телмисартана. Таблетки содержат нижеследующие неактивные ингредиенты: гидроксид натрия, меглумин, повидон, сорбит и стеарат магния. Таблетки гигроскопичны и требуют защиты от влаги.

5 Фармакологические свойства

После перорального введения пиковые концентрации (C_{max}) телмисартана достигаются за 0,5-1 час после дозирования. Пища несколько уменьшает биодоступность телмисартана при снижении площади под кривой концентрации плазмы по времени (AUC) примерно 6% для таблетки 40 мг и примерно 20% после дозы 160 мг. Абсолютная биодоступность телмисартана дозозависима. При дозе 40 и 160 мг биодоступность составляла 42% и 58%, соответственно. Фармакокинетика введенного перорально телмисартана является нелинейной на протяжении диапазона дозы 20-160 мг с более чем пропорциональными возрастаниями концентраций в плазме (C_{max} и AUC) при 15 возрастающих дозах. Телмисартан проявляет кинетику биэкспоненциального распада с конечным периодом полувыведения примерно 24 часа. Концентрации в плазме телмисартана при однократном дозировании в сутки составляют 10-25% пиковых концентраций в плазме. Телмисартан имеет индекс накопления в плазме от 1,5 до 2,0 при повторном дозировании один раз в сутки.

20 Метаболизм и элиминация

После либо внутривенного, либо перорального введения ^{14}C -меченого телмисартана большая часть введенной дозы (>97%) была элиминирована неизменной в фекалиях посредством билиарной экскреции; только незначительные количества были обнаружены в моче (0,91% и 0,49% суммарной радиоактивности соответственно).

25 Телмисартан претерпевает метаболизм посредством конъюгации с образованием фармакологически неактивного ацилглюкуронида; глюкуронид родительского соединения является единственным метаболитом, который идентифицирован в плазме и моче человека. После однократной дозы глюкуронид представляет примерно 11% измеренной радиоактивности в плазме. Изоферменты цитохрома P450 не вовлечены в 30 метаболизм телмисартана.

Общий клиренс телмисартана составляет более 800 мл/мин. Конечный период полувыведения и общий клиренс оказались независимыми от дозы.

Распределение

35 Телмисартан в высокой степени связывается с белками плазмы (>99,5%), в основном, с альбумином и $\alpha 1$ - кислым гликопротеином. Связывание белков плазмы является постоянным на протяжении диапазона концентрации, достигаемого при рекомендуемых дозах. Объем распределения для телмисартана составляет примерно 500 литров, что указывает на дополнительное тканевое связывание.

Побочные эффекты

40 Чаше всего спонтанно сообщаемыми побочными эффектами являются: головная боль, головокружение, астения, кашель, тошнота, утомляемость, слабость, отечность, отечность лица, отечность нижних конечностей, ангионевротический отек, крапивница, гиперчувствительность, повышенное потоотделение, эритема, боль в грудной клетке, мерцательная аритмия, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, 45 повышенное кровяное давление, обострение гипертензии, гипотензия (включая постуральную артериальную гипотензию), гиперкалемия, синкопе, диспепсия, диарея, боль, инфекция мочевых путей, эректильная дисфункция, боль в спине, боль в животе, мышечные судороги (включая судороги ног), миалгия, брадикардия, эозинофилия,

тромбоцитопения, повышенная мочевая кислота, аномальная функция печени/расстройство печени, нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, анемия и повышенная креатинфосфокиназа (КФК).

5 В связи с нерастворимостью телмисартана в воде в данной области техники существует потребность в усилении липофильности/биодоступности/повышении всасывания/снижении побочных эффектов/уменьшении дозировки/снижении пищевого эффекта с целью преодоления проблем, связанных с применением общепринятых препаратов телмисартана предшествующего уровня техники. Кроме того, эти проблемы могут быть решены путем поверхностной модификации, чтобы уменьшить пресистемный
10 метаболизм или модифицировать метаболизм телмисартана. Кроме традиционного препарата телмисартана, чрескожное применение могло бы уменьшить время, которое нужно для достижения желаемого эффекта телмисартана. Настоящее изобретение удовлетворяет данную потребность.

Описание изобретения

15 В настоящем изобретении описана наноструктурированная композиция телмисартана (в форме наночастиц) с усиленной липофильностью/биодоступностью/повышенным всасыванием и скоростью растворения/сниженными побочными эффектами/сниженной дозировкой.

20 Как приведено в нижеописанных примерах, не каждая комбинация стабилизаторов приведет в результате к стабильному образованию наночастиц. Было обнаружено, что стабильные наночастицы телмисартана могут быть получены непрерывным проточным способом, предпочтительно непрерывным проточным способом на основе микроструйной техники, используя выбранные стабилизаторы.

25 Изобретение включает наноструктурированный телмисартан, имеющий средний размер частиц менее чем примерно 600 нм.

Наноструктурированный телмисартан в соответствии с изобретением имеет средний размер частиц от 600 нм до 50 нм, предпочтительно от 200 нм до 50 нм.

Следующий аспект изобретения составляет композиция наноструктурированного телмисартана, содержащая:

- 30 (a) наноструктурированный телмисартан, имеющий средний размер частиц менее чем примерно 600 нм; и
(b) по меньшей мере один стабилизатор.

35 Композицию по изобретению получают в проточном реакторе непрерывного действия, предпочтительно в проточном реакторе непрерывного действия на основе микроструйной техники.

В композиции по изобретению средний размер частиц телмисартана предпочтительно составляет от 600 нм до 50 нм, предпочтительно от 200 нм до 50 нм.

40 В композиции по изобретению: (a) телмисартан присутствует в количестве, выбранном из группы, состоящей из: от примерно 99,5% до примерно 0,001%, от примерно 95% до примерно 0,1%, и от примерно 90% до примерно 0,5% масс/масс, на основе суммарной объединенной массы телмисартана и по меньшей мере одного стабилизатора, не включая другие эксципиенты; (b) стабилизатор присутствует в количестве, выбранном из группы, состоящей из: от примерно 0,5% до примерно 99,999% масс/масс, от примерно 5,0% до примерно 99,9% масс/масс и от примерно 10% до примерно 99,5% масс/масс, на основе
45 суммарной объединенной сухой массы телмисартана и по меньшей мере одного стабилизатора, не включая другие эксципиенты; или (c) комбинация (a) и (b).

В композиции по изобретению телмисартан можно использовать в кристаллической фазе, аморфной фазе, полукристаллической фазе, полуморфной фазе и фазе со-

кристалла, а также в их смесях в любой полиморфной форме.

Для получения композиции по изобретению можно использовать стабилизаторы, включающие неионные, анионные, катионные, ионные полимеры/сурфактанты и цвиттерионные сурфактанты. Комбинации более чем одного стабилизатора также
5 можно использовать в изобретении. Полезные стабилизаторы, которые можно использовать в изобретении, включают, но не ограничены ими, любые органические и неорганические фармацевтические эксципиенты. Такие эксципиенты включают различные полимеры, низкомолекулярные олигомеры, натуральные продукты и сурфактанты.

10 Репрезентативные примеры стабилизаторов включают гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидон, лаурилсульфат натрия, желатин, декстран, стеариновую кислоту, глицеринмоностеарат, цетостеариловый спирт, сложные эфиры сорбита, полиоксиэтиленовые производные
15 касторового масла, полиоксиэтиленовые эфиры сорбита и жирной кислоты (например, имеющиеся в продаже продукты Твин®, такие как, например, Твин® 20 и Твин® 80 (ICI Speciality Chemicals)); полиэтиленгликоли (например, Карбовакс® 3550 и 934 (Union Carbide), полимеры и сополимеры на основе поли(мет)акрилата (Eudargit®), сополимер этенилового эфира уксусной кислоты и 1-этенил-2-пирролидинона (сополимеры PVP/
VA), додецилбензолсульфонат натрия, сукцинаты токоферилполиэтиленгликоля,
20 полиэтоксированные касторовые масла и их производные, полиоксиэтиленстеараты, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, ацетофталат целлюлозы, поливиниловый спирт (PVA), сополимер 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-фенола с этиленоксидом и формальдегидом (также известный как тилоксапол, суперион и тритон), полоксамеры (например, плуроники, которые представляют собой блок-сополимеры этиленоксида
25 и пропиленоксида); полоксамины (например, тетроник, также известный как полоксамин, который представляет собой тетрафункциональный блок-сополимер, образованный в результате последовательного присоединения пропиленоксида и этиленоксида к этилендиамину (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.); ПЭГ-фосфолипид, ПЭГ-холестерин, производное ПЭГ-холестерина, ПЭГ-витамин А, ПЭГ-
30 витамин Е, лизоцим, поли(2-этил-2-оксазолин), поли(метилвиниловый эфир), статистические сополимеры винилпирролидона и винилацетата, такие как Plasdane S630, и тому подобное.

Примеры полезных ионных стабилизаторов включают, но не ограничены ими, полимеры, биополимеры, полисахариды, целлюлозные полимеры, альгинаты,
35 фосфолипиды и неполимерные соединения, такие как цвиттерионные стабилизаторы, поли-н-метилпиридиний, антрилпиридиния хлорид, катионные фосфолипиды, хитозан, полилизин, поливинилимидазол, полибрен, сополимер полиметилметакрилата и триметиламмония бромида (РММТМАВr), бензалкония хлорид, гексадецилтриметиламмония бромид, гексилдезилтриметиламмония бромид (HDMAB)
40 и поли(винилпирролидон)-2-диметиламиноэтилметакрилата диметилсульфат.

Преимущества композиции по изобретению включают, но не ограничены ими: (1) меньший размер таблетки или другой твердой лекарственной формы и благоприятное
чрескожное/местное применение; (2) более низкие дозы лекарства, требующиеся для получения такого же фармакологического эффекта по сравнению с общепринятыми
45 формами телмисартана; (3) повышенную биодоступность по сравнению с общепринятыми формами телмисартана; (4) улучшенные фармакокинетические профили; (5) повышенную скорость растворения для наночастиц телмисартана по сравнению с общепринятыми формами того же активного соединения; (6) модифицированный

метаболизм наночастиц телмисартана.

Для получения композиции по изобретению можно использовать способы, включающие непрерывное осаждение растворителем - осадителем, используя один или более чем один стабилизатор, или непрерывное химическое осаждение с использованием
5 одного или более чем одного стабилизатора с образованием наночастиц без преобразования формы телмисартана или образования аморфного лекарства и без предварительной стерилизации.

Другой аспект изобретения составляет способ получения наноструктурированного телмисартана, включающий осаждение наноструктурированного телмисартана из
10 соответствующего раствора телмисартана, содержащего один или более чем один стабилизатор, если желательно, в присутствии фармацевтически приемлемой кислоты, в проточном реакторе непрерывного действия.

В качестве проточного реактора непрерывного действия можно использовать проточный реактор непрерывного действия на основе микроструйной техники.
15 Используемый проточный реактор непрерывного действия на основе микроструйной техники описан в публикации Microfluid Nanofluid DOI 10.1007/s10404-008-0257-9 авторами I.Hornyak, V.Borcsek и F.Darvas.

Предпочтительно этот способ можно осуществлять путем (1) растворения телмисартана и возможно одного или более чем одного стабилизатора в подходящем
20 растворителе; (2) добавления композиции со стадии (1) к раствору, возможно содержащему стабилизатор(ы), если желательно, в присутствии фармацевтически приемлемой кислоты; и (3) осаждения композиции со стадии (2).

Другой предпочтительной формой осуществления этого способа является та, где способ осуществляют путем (1) растворения телмисартана и возможно одного или
25 более чем одного стабилизатора в подходящем растворителе; (2) добавления композиции со стадии (1) к раствору, содержащему один или более чем один стабилизатор, если желательно, в присутствии фармацевтически приемлемой кислоты; и (3) осаждения композиции со стадии (2).

Наиболее предпочтительно способ по изобретению осуществляют путем (1)
30 растворения телмисартана и одного или более чем одного стабилизатора в растворе гидроксида щелочного металла; (2) добавления композиции со стадии (1) к раствору фармацевтически приемлемой кислоты, возможно содержащему один или более чем один стабилизатор; и (3) осаждения композиции со стадии (2).

В качестве растворителей (а) можно использовать два различных растворителя,
35 смешиваемых друг с другом, где телмисартан растворим только в одном из них, или (б) можно использовать один и тот же растворитель на двух стадиях, где полиэлектролитный комплекс телмисартана образует наноструктурированные частицы, практически с тем ограничением, что применяемый стабилизатор растворим в используемых растворителях.

Такие растворители могут предпочтительно представлять собой растворы
40 гидроксидов щелочных металлов, предпочтительно раствор гидроксида натрия, диметилсульфоксид, этанол, изопропанол, тетрагидрофуран, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, диэтиленгликоля этиловый эфир.

В качестве фармацевтически приемлемых кислот можно использовать уксусную
45 кислоту, лимонную кислоту, малеиновую кислоту, щавелевую кислоту, муравьиную кислоту, бензойную кислоту и тому подобное.

На размер частиц телмисартана в форме наночастиц могут влиять используемые растворители, скорость тока и отношение телмисартана к стабилизатору.

Другой аспект изобретения направлен на хорошую/мгновенную повторную диспергируемость твердой наномерной формы телмисартана в биологически релевантных средах, например, в физиологическом растворе, растворе pH=2,5 HCl.

5 Другой аспект изобретения составляет стабильная фармацевтическая композиция, содержащая телмисартан в форме наночастиц или его композицию в соответствии с изобретением и возможно фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Фармацевтическую композицию по изобретению можно готовить: (a) для введения, выбранного из группы, состоящей из перорального, легочного, ректального, толстокишечного, парентерального, интрацистернального, интравагинального, 10 внутрибрюшинного, глазного, ушного, локального, трансбуккального, назального и местного введения; (b) в лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из жидких дисперсий, гелей, аэрозолей, мазей, кремов, лиофилизированных препаратов, таблеток, капсул; (c) в лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из препаратов регулируемого высвобождения, быстро плавящихся препаратов, препаратов 15 замедленного высвобождения, препаратов пролонгированного высвобождения, препаратов импульсного высвобождения и смешанных препаратов быстрого высвобождения и регулируемого высвобождения; или (d) любой комбинации (a), (b) и (c).

Композиции можно готовить путем добавления различных типов эксципиентов для 20 перорального введения в твердых, жидких, вагинальных, ректальных, локальных (порошки, мази или капли) или местных формах введения, и тому подобного.

Предпочтительной лекарственной формой по изобретению является твердая или жидкая (крем/мазь) лекарственная форма, хотя можно использовать любую фармацевтически приемлемую лекарственную форму.

25 Для пероральной доставки в организм человека наночастицы можно также вводить в виде их водной дисперсии в качестве готовой лекарственной формы. Этот путь является путем доставки без дополнительной обработки после образования наночастиц. Однако слабая растворимость лекарства или полимера в водной среде или плохой вкус лекарства может требовать включения коллоидных частиц в твердые лекарственные формы, то 30 есть в капсулы и таблетки.

Альтернативно водную дисперсию коллоидных частиц можно включать в твердую лекарственную форму в виде жидкости, например, путем грануляции подходящих наполнителей с коллоидной дисперсией с образованием гранулята. Такие гранулы 35 можно впоследствии заполнять в капсулы или прессовать в таблетки. Альтернативно, посредством наслаивания дисперсии, например, на сахарные пилюли в качестве носителей в псевдооживленном слое можно получить твердую форму наночастиц. За этими путями изготовления сердцевин таблеток, либо гранул, либо пилюль может потенциально следовать стадия покрытия с получением таблетки с пленочным покрытием или гранул с пленочным покрытием в капсуле в качестве готовой 40 лекарственной формы.

Композиции, пригодные для парентеральной инъекции, могут содержать физиологически приемлемые, стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки для восстановления в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях. Примеры подходящих водных и неводных 45 носителей, разбавителей, растворителей или наполнителей включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и тому подобное), их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические эфиры, такие как этилолеат. Соответствующую текучесть можно

поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем использования сурфактантов.

5 Твердые лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничены ими, капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых
лекарственных формах активный агент смешан по меньшей мере с одним из
приведенного ниже: (a) один или более чем один инертный эксципиент (или носитель),
такой как цитрат натрия или двузамещенный фосфат кальция; (b) наполнители или
10 разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая
кислота; (c) связующие вещества, такие как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты,
желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь; (d) увлажнители, такие
как глицерин; (e) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный
или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые комплексные силикаты и
карбонат натрия; (f) замедлители растворения, такие как парафин; (g) ускорители
15 всасывания, такие как соединения четвертичного аммония; (h) смачивающие агенты,
такие как цетиловый спирт и глицерилмоностеарат; (i) адсорбенты, такие как каолин
и бентонит; и (j) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат
магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия или их смеси. Для капсул,
таблеток и пилюль лекарственные формы могут также содержать буферные агенты.

20 Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают
фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В
дополнение к телмисартану жидкие лекарственные формы могут содержать инертные
разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как вода или
другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы. Примерными
25 эмульгаторами являются этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат,
этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль,
диметилформамид, масла, такие как хлопковое масло, масло земляного ореха, масло
проростков пшеницы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло, глицерин,
тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли, эфиры сорбита и жирных кислот,
30 либо смеси этих веществ и тому подобное.

Кроме таких инертных разбавителей, композиция может также включать адьюванты,
такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты,
подслащивающие, корригирующие и ароматизирующие агенты.

35 Фармацевтические композиции по изобретению проявляют усиленную липофильность/
биодоступность/повышенную скорость всасывания и растворения/сниженные побочные
эффекты/более быстрое начало действия, поэтому их можно применять в сниженной
дозировке по сравнению с телмисартаном общепринятой формы при лечении
гипертензии.

40 Настоящее изобретение также направлено на способы лечения гипертензии
наночастицами телмисартана, раскрытыми в данной заявке.

А. Предпочтительные характеристики наночастиц телмисартана по изобретению 1. Повышенная биодоступность

45 Композиции телмисартана в форме наночастиц по изобретению предположительно
проявляют повышенную биодоступность, более быстрое начало действия, сниженный
пищевой эффект и требуют меньших доз по сравнению с ранее известными,
общепринятыми препаратами телмисартана.

Пример 1:

Фармакокинетические тесты *in vivo* самцов крыс Спраг-Доули натошак: Сравнение

эталонного активного фармацевтического ингредиента, имеющихся в продаже таблеток Прайтор, и наноструктурированного телмисартана

Экспериментальные протоколы

5 Сравнительные фармакокинетические тесты *in vivo* самцов крыс Спраг-Доули натошак

Однократная пероральная доза эталонного телмисартана составляла 30 мг/кг, а соответствующая доза препарата наноструктурированного телмисартана примера 8 составляла 223,8 мг/кг, что соответствует 30 мг/кг активного агента. Оба тестируемых вещества вводили через желудочный зонд в объеме дозирования 5 мл/кг. Носителем 10 тестируемых веществ был стерильный 0,9% раствор NaCl, и гомогенность суспензии поддерживали путем непрерывного перемешивания во время обработки с целью минимизации ошибки в результате седиментации.

15 Сравнительные фармакокинетические тесты *in vivo* самцов крыс Спраг-Доули в условиях питания при введении суспензии наноструктурированной формы рН=5 и Прайтора

Однократная пероральная доза эталонного телмисартана составляла 30 мг/кг, а соответствующая доза препарата наноструктурированного телмисартана примера 8 составляла 223,8 мг/кг, что соответствует 30 мг/кг активного агента. Оба тестируемых вещества вводили через желудочный зонд в объеме дозирования 5 мл/кг. Носителем 20 тестируемых веществ был стерильный 0,9% раствор NaCl, и его рН доводили до рН=5 1 н. раствором HCl. Гомогенность суспензии поддерживали путем непрерывного перемешивания во время обработки с целью минимизации ошибки в результате седиментации.

Животные

25 Самцов крыс Вистар (купленных в Laboratory Animal Center, University of Szeged) поддерживали на стандартном гранулированном рационе для грызунов (Bioplan Ltd, Isaszeg, Hungary) в контролируемых условиях температуры и освещения при свободном доступе к водопроводной воде. Период акклиматизации составлял по меньшей мере 4 30 суток. Крыс рандомизировали на группы по 6, и каждую группу использовали для взятия образцов крови через различные периоды времени после обработки телмисартаном. Все животные голодали в течение 16 часов перед пероральной 35 обработкой. Животных анестезировали галотаном, и кровь отбирали путем пункции сердца через 15, 30, 45, 60, 120 и 360 минут после обработки телмисартаном. Вода была доступна сразу после обработки всех животных. Крысы в последней группе (умерщвляли 40 через 360 мин) имели доступ к стандартному корму для грызунов в течение 120 минут после обработки. Образцы сыворотки готовили путем центрифугирования (7000 об/мин, 10 мин, 4°C) свернувшейся крови в пределах 60 минут и хранили при -20°C до анализа.

Приготовление образца

40 Аликвоту 200 сыворотки объединяли с 20 мкл рабочего раствора внутреннего стандарта и 1,2 мл ацетонитрила для осаждения белка. Смесь перемешивали на вортексе в течение 1 мин и центрифугировали при 12000 об/мин в течение 10 мин при 4°C. Супернатанты выпаривали до сухости в потоке азота при 40°C и восстанавливали 200 мкл воды - метанола (50:50 об/об), и 20 мкл впрыскивали в систему ВЭЖХ.

45 Статистический анализ

Непарный t-критерий использовали для статистического сравнения сывороточных концентраций, принадлежащих к одним и тем же моментам времени. Статистический анализ и построение графика осуществляли с помощью программы GraphPad Prism 4.0

(программное обеспечение GraphPad Software, San Diego, USA).

Результаты

а) Сравнение эталонного и наноструктурированного телмисартана

Обработка как эталонным активным фармацевтическим агентом, так и наноструктурированным телмисартаном привела в результате к обнаружимой концентрации в сыворотке, проявляющей двухфазный профиль в интервале 15-360 мин после перорального введения 30 мг/кг тестируемого вещества. Всасывание телмисартана из наноструктурированного препарата явно было более быстрым и более полным, чем после введения эталонного вещества. После обработки наноструктурированным телмисартаном максимальная концентрация в сыворотке (C_{\max}) была определена через 45 мин, тогда как эталонный препарат приводил в результате к C_{\max} через 120 мин (фиг. 1).

Площадь под кривой концентрации в сыворотке между 15 и 360 мин ($AUC_{15-360\text{мин}}$) вычислена для характеристики степени всасывания тестируемых веществ. Наноструктурированный телмисартан приводил в результате к значению $AUC_{15-360\text{мин}}$ 6412 мкг*мин/мл, тогда как данное значение после эталонной обработки составляло 940,1 мкг*мин/мл. Отношение двух значений AUC ($AUC_{15-360\text{мин}}$ (наномерный) / $AUC_{15-360\text{мин}}$ (эталонный)) составляло 6,82.

Фиг. 1: Концентрации в сыворотке телмисартана после перорального введения 30 мг/кг наноструктурированного и эталонного тестируемого вещества.

б) Сравнение имеющихся в продаже таблеток Прайтор и наноструктурированного телмисартана

Обработка как эталонным активным фармацевтическим агентом, так и наноструктурированным телмисартаном привела в результате к обнаружимой концентрации в сыворотке, проявляющей двухфазный профиль в интервале 15-360 мин после перорального введения 30 мг/кг тестируемого вещества. Статистически различающиеся концентрации в сыворотке, соответствующие одному и тому же времени, не были обнаружены между двумя обработками (непарный t-критерий). После обработки наноструктурированным телмисартаном максимальная концентрация в сыворотке (C_{\max}) была определена через 45 мин, тогда как таблетка Прайтор 40 мг привела в результате к C_{\max} через 60 мин.

Площадь под кривой концентрации в сыворотке между 15 и 360 мин ($AUC_{15-360\text{мин}}$) вычислена для характеристики степени всасывания тестируемых веществ. Наноструктурированный телмисартан приводил в результате к значению $AUC_{15-360\text{мин}}$ 6412 мкг*мин/мл, тогда как данное значение после таблетки Прайтор 40 мг составляло 8069 мкг*мин/мл. Отношение двух значений AUC ($AUC_{15-360\text{мин}}$ (наномерный) / $AUC_{15-360\text{мин}}$ (таблетка Прайтор 40 мг)) составляло 0,795.

Концентрация в сыворотке телмисартана через 30 мин после введения проявляет минимум. Однако сравнение концентраций через 15, 30 и 45 мин (ANOVA с последующим критерием Ньюмана-Кеулса по полученным результатам) не выявило статистического различия. В целом представленные результаты четко указывают на то, что всасывание наноструктурированного телмисартана статистически идентично всасыванию, полученному после введения имеющегося в продаже лекарственного препарата (таблетки Прайтор 40 мг) (фиг. 2).

Фиг. 2: Концентрации в сыворотке телмисартана после перорального введения 30 мг/кг наноструктурированного тестируемого вещества и Прайтор.

в) Элиминация эффекта присутствия NaOH

Для оценки эффекта гидроксида натрия на растворимость проводили РК тест после введения таблетки Прайтор и наноструктурированного телмисартана примера 8 в физиологическом растворе, который доводили до рН=5. Всасывание телмисартана прослеживали в условиях питания.

Обработка как эталонным активным фармацевтическим агентом, так и наноструктурированным телмисартаном привела в результате к обнаружимой концентрации в сыворотке, проявляющей двухфазный профиль в интервале 15-360 мин после перорального введения 30 мг/кг тестируемого вещества в условиях питания. Всасывание телмисартана из наноструктурированного препарата является явно более быстрым и более полным, чем после введения эталонного вещества. После обработки наноструктурированным телмисартаном максимальная концентрация в сыворотке (C_{max}) была определена через 30 мин, тогда как эталонный препарат приводил в результате к C_{max} через 120 мин.

Площадь под кривой концентрации в сыворотке между 15 и 360 мин ($AUC_{15-360\text{мин}}$) вычислена для характеристики степени всасывания тестируемых веществ.

Наноструктурированный телмисартан приводил в результате к значению $AUC_{15-360\text{мин}}$ 2744 мкг*мин/мл, тогда как данное значение после эталонной обработки составляло 1242 мкг*мин/мл. Отношение двух значений AUC ($AUC_{15-360\text{мин}}$ (наномерный) / $AUC_{15-360\text{мин}}$ (эталонный)) составляло 2,21 (фиг. 3).

Фиг. 3: Концентрации в сыворотке телмисартана после перорального введения 30 мг/кг наноструктурированного тестируемого вещества и Прайтор при рН=5 в условиях питания.

Таблица 1: Результаты фармакокинетических тестов у крыс.

Пример 2:

Сравнительный фармакокинетический тест *in vivo* на самках собак породы бигль в условиях питания/натошак

Данное исследование было разработано для сравнения фармакокинетических параметров, полученных после перорального введения различных препаратов телмисартана у животных в условиях питания и натошак. Были использованы приведенные ниже препараты:

- Тестируемый препарат: наноструктурированный препарат телмисартана примера 8
- Тестируемый препарат: наноструктурированный препарат телмисартана примера 8 и NaOH, измеренный в облатке для введения
- Эталонный препарат: имеющаяся в продаже таблетка Прайтор 40 мг (введенная в облатке), изготовленная фирмой Pfizer AG.

Экспериментальные протоколы

Сравнительный фармакокинетический тест *in vivo* представлял собой перекрестное, двухпериодное исследование однократной дозы. Три самки собак бигль получали однократную пероральную дозу тестируемых и эталонного препаратов, содержащих одинаковое количество телмисартана. Доза активного ингредиента составляла 40 мг/животное. Концентрации в плазме телмисартана количественно определяли, используя надежный биоаналитический способ.

Для характеристики системного воздействия телмисартана основные фармакокинетические параметры (C_{\max} , T_{\max} и AUC) определяли для индивидуальных кривых уровня в плазме против времени. Параметры, полученные после введения тестируемого препарата, сравнивали с параметрами, полученными для эталонной таблетки.

Животные

Собака породы бигль является подходящим видом, не относящимся к грызунам, для фармакокинетических исследований и приемлема для регуляторных органов. Эти собаки легко доступны, с ними легко обращаться, содержать их и дозировать, и они пригодны для исследования кривой всего уровня в плазме у каждого индивидуального животного. Системное воздействие было исследовано у шести собак.

Исследование проводили в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных, NRC, 1996 и в согласовании с принципами венгерского Акта 1998: XXVIII, регулирующего защиту животных.

Корм и кормление

Животные получали корм для собак Ssniff Hd-H, изготавливаемый фирмой Ssniff, Spezialdiäten GmbH. Корм был предложен ежедневно по 300 г/собака примерно в одно и то же время. На следующее утро оставшийся корм убирали. Перед введениями животные голодали в течение ночи (по меньшей мере 12 ч). На сутки обработки животных рандомизировали в группу натошак, получающую корм примерно через 4 часа после введения. Животных рандомизировали в группы питания, получающие примерно 150 г стандартного рациона. Другие 150 г корма были предложены примерно через 4 часа после введения.

Сбор крови и отделение плазмы

Для определения уровней в плазме телмисартана примерно 3 мл крови собирали в пластмассовые флаконы с литиевой солью гепарина в качестве антикоагулянта. Моменты времени сбора крови приведены ниже для обоих периодов: перед дозированием (0 мин), 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после дозирования.

Кровь брали из *v. cephalica antebrachii* или *v. saphena* стерильными одноразовыми иглами.

После взятия образцов кровь держали охлажденной на колотом льду до центрифугирования. Образцы плазмы получали путем центрифугирования крови при 2000 g в течение 10 минут при 4°C в пределах 60 минут после взятия образцов крови.

Отделенную плазму (примерно 1 мл) переносили в пробирки Эппендорф. Образцы плазмы сразу замораживали и хранили в морозильном аппарате для низкотемпературного замораживания (-20±5°C) до анализа.

Концентрации телмисартана определяли, используя надежный хроматографический биоаналитический способ.

Фармакокинетическая оценка

Фармакокинетическую оценку проводили путем использования программного обеспечения WinNonlin Professional Version 4.0.1 (Pharsight Corporation, USA). Индивидуальные кривые уровней плазмы против времени оценивали, используя некомпартментный метод.

Результаты

Пероральное введение имеющегося в продаже лекарства привело в результате к быстрому возрастанию концентраций телмисартана в сыворотке как натошак, так и в условиях питания. Скорость этого возрастания концентрации проявляла очень высокую

межиндивидуальную вариабельность. Введение наномерного препарата телмисартана привело в результате к более медленному возрастанию концентраций в плазме, особенно в условиях питания, при значительно более низких межиндивидуальных различиях (на фиг.4. a-b показаны концентрации в плазме, определенные в первые 8 часов после перорального введения животным натошак (а) и в условиях питания (б)).

Площадь под кривой для всего периода исследования (0-72 ч) (AUC_{last}), C_{max} и t_{max} определяли на основании кривых и вычисляли относительную биодоступность (F_{rel}) наномерного препарата по сравнению с имеющимся в продаже лекарством (таблица 2). На фигурах показано пролонгированное t_{max} и сниженная C_{max} для наномерного препарата, тогда как значения AUC_{last} были практически идентичны показателям относительной биодоступности 102% и 108% натошак и в условиях питания соответственно.

Параметры быстрого растворения и всасывания имеющегося в продаже лекарства вызваны уникальной композицией: таблетки Прайтор содержат твердый NaOH. Эта композиция дает возможность растворения соединения, но она также приводит в результате к очень быстрому всасыванию, которое может не обладать фармакологическим преимуществом. В клинической фармакологии быстро появляющееся высокое пиковое значение нежелательно, поскольку временная высокая пиковая концентрация может привести в результате к побочному эффекту. В этом случае очень быстрое падение кровяного давления может вызвать тяжелую временную гипотензию. Сильная щелочная среда может также модифицировать всасывание других лекарств, принимаемых одновременно. Высокие межиндивидуальные различия могут также быть обусловлены разной степенью алкализации и последующим различиям в количестве растворенного телмисартана.

Препарат примера 8 не содержит NaOH, поэтому с целью проверки этих гипотез исследования на животных были проведены с наноструктурированным телмисартаном и содержащими NaOH облатками. Высокие межиндивидуальные вариации наблюдали по сравнению с введением одного наноструктурированного телмисартана. Быстрое возрастание концентраций в плазме также наблюдали как натошак, так и в условиях питания (на фиг. 8c показаны концентрации в плазме, определенные в первые 8 часов после перорального введения). Показатели относительной биодоступности были сходными по сравнению с имеющимся в продаже лекарством (97,3% и 133% для условий натошак и условий питания, соответственно).

В общем, АФИ в форме наночастиц без добавления NaOH проявляет биоэквивалентность с имеющимся в продаже лекарством в виде таблетки без NaOH при более благоприятном РК профиле.

Фиг. 4: Концентрации в сыворотке телмисартана после перорального введения 40 мг наноструктурированного телмисартана и эталонного тестируемого вещества натошак (а) и в условиях питания (b). Концентрации в сыворотке телмисартана после перорального введения наноструктурированного телмисартана вместе с NaOH натошак и в условиях питания (с).

Таблица 2: Основные фармакокинетические параметры телмисартана у самок собак, вычисленные на основании результатов, представленных на фиг. 4а и 4б.

2. Профили растворения композиций телмисартана в форме наночастиц по изобретению

Композиции телмисартана в форме наночастиц по изобретению обладают повышенной растворимостью и профилем растворения вследствие уменьшенного

размера частиц и уникального образования наноструктурированных частиц. Быстрое растворение введенного активного агента предпочтительно, поскольку более быстрое растворение обычно приводит к более быстрому началу действия и более высокой биодоступности.

5 Пример 3:

Экспериментальные протоколы

Определение растворимости (C_{\max})

Растворимость наноструктурированного телмисартана примера 8 по сравнению со
10 эталонным АФИ определяли в дистиллированной воде с помощью измерений в
ультрафиолетовой и видимой области спектра UV-VIS (спектрофотометр Helios Alfa
UV) при длине волны 296 нм и комнатной температуре. Повторно диспергированный
образец фильтровали через 0,20 мкм одноразовый шприцевой фильтр. С целью проверки
присутствия наночастиц в растворе его облучали красным лазерным датчиком,
15 работающим при длине волны 670 нм. Если рассеивания не наблюдали, фильтрование
было успешным, и раствор не содержал наночастиц.

Определение растворимости (C_{\max}) в присутствии гидроксида натрия

20 Таблетка Прайтор содержит гидроксид натрия, функцией которого является
нейтрализация кислого состояния и растворение телмисартана во время всасывания.
Чтобы оценить эффект гидроксида натрия на растворимость, наноструктурированный
телмисартан растворяли в присутствии количества гидроксида натрия, равного тому,
которое содержит таблетка Прайтор.

25 270,1 мг наноструктурированного активного вещества (40 мг телмисартана) примера
8, смесь 270,1 мг того же наноструктурированного активного вещества (40 мг
телмисартана) и 1,87 мг NaOH и 1 таблетку Прайтор растворяли в 100 мл раствора HCl
pH=2.5. Суспензию фильтровали через 0,20 мкм одноразовый шприцевой фильтр. С
целью проверки присутствия наночастиц в растворе его облучали красным лазерным
датчиком, работающим при длине волны 670 нм. Если рассеивания не наблюдали,
30 фильтрование было успешным, и раствор не содержал наночастиц. Концентрацию
телмисартана определяли с помощью измерений в ультрафиолетовой и видимой области
спектра (Agilent 8453).

Тесты на растворение

35 Тесты на растворение проводили путем повторного диспергирования 5 мг эталонного
телмисартана и 34,7 мг порошка наноструктурированного телмисартана, содержащего
5 мг телмисартана, в 10 мл дистиллированной воды. Суспензию перемешивали в течение
1, 5, 10, 20 и 60 минут, а затем фильтровали через 0,2 мкм одноразовый шприцевой
фильтр. Концентрацию телмисартана определяли с помощью спектрофотометра UV-
VIS (Agilent 8453).

Результаты

40 Определение C_{\max}

Тест повторной диспергируемости проводили с целью определения растворимости
наноструктурированного телмисартана. Размер частиц повторно диспергированного
наноструктурированного телмисартана составлял 104 нм по среднему значению
интенсивности и 26 нм по числовому среднему. Значения $d(90)$ составляли 185 и 40 нм
45 по среднему значению интенсивности и числовому среднему, соответственно.
Растворимость наноструктурированного телмисартана составляла 0,4 мг/мл, что в
124,5 раз выше, чем растворимость телмисартана в дистиллированной воде (фиг. 5).

Фиг. 5: Усиление растворимости телмисартана

Тест на растворимость в присутствии гидроксида натрия

Таблетка Прайтор содержит гидроксид натрия, функцией которого является нейтрализация кислого состояния и растворение телмисартана во время всасывания. Чтобы оценить эффект гидроксида натрия на растворимость, наноструктурированный телмисартан примера 8 растворяли в присутствии количества гидроксида натрия (46,8 мкмоль), равного тому, которое содержит таблетка Прайтор. В присутствии гидроксида натрия растворимость наноструктурированного телмисартана в растворе HCl pH=2.5 была в 2,9 раз выше, чем растворимость телмисартана в таблетке Прайтор (фиг. 6).

Фиг. 6: Усиление растворимости телмисартана

Сравнительный тест на растворение

Вследствие мгновенной повторной диспергируемости наноструктурированного телмисартана примера 8 более 24% содержания телмисартана композиции растворяется сразу при повторном диспергировании. В пределах 10 минут раствор, содержащий повторно диспергированные наноструктурированные частицы, достигает его насыщенного состояния, содержание растворенного телмисартана составляет 0,4 мг/мл, что находится в хорошей корреляции с растворимостью наноструктурированного телмисартана (фиг. 7).

Содержание эталонного телмисартана в дистиллированной воде невозможно обнаружить способом UV-VIS.

Фиг. 7: Сравнительный тест на растворение эталонного телмисартана и наноструктурированного телмисартана

3. Кристаллографическая структура композиций телмисартана в форме наночастиц по изобретению

На химическую стабильность твердых лекарств влияет кристаллическое состояние лекарства. Многие лекарственные вещества проявляют полиморфизм. Каждое кристаллическое состояние обладает отличающейся химической реакционностью. Стабильность лекарств в их аморфной форме обычно ниже, чем стабильность лекарств в их кристаллической форме в связи с более высоким уровнем свободной энергии аморфного состояния.

Сниженная химическая стабильность твердых лекарств, вызванная механическими нагрузками, такими как перемалывание, связана с изменением в кристаллическом состоянии.

На химическую стабильность твердых лекарств также влияют различия в площади поверхности. Для реакции, которая протекает на твердой поверхности лекарства, увеличение площади поверхности может увеличить количество лекарства, участвующего в реакции.

Пример 4:

Определение кристаллографической структуры

Стабильные частично кристаллические, кристаллические, полиморфные или аморфные композиции наноструктурированного телмисартана по изобретению проявляют значительно усиленную растворимость вследствие увеличенной площади поверхности по сравнению с кристаллическим эталоном.

Структура наночастиц телмисартана, полученных способом непрерывного проточного наноосаждения примера 8, была исследована с помощью анализа дифракции рентгеновских лучей (порошковый дифрактометр Philips PW 1050/1870 RTG). Измерения показали, что композиции наноструктурированного телмисартана являются частично кристаллическими или аморфными (см. на фиг. 8). Характеристические углы отражения кристаллического телмисартана можно найти на дифрактограмме ПРД наномерного

телмисартана, но при более низкой интенсивности (фиг. 8а).

Фиг. 8: Рентгеновские дифрактограммы эталонного телмисартана, композиций наноструктурированного телмисартана по изобретению и стабилизатора.

4. Профили повторной диспергируемости композиций телмисартана в форме наночастиц по изобретению

Дополнительным признаком композиций телмисартана в форме наночастиц по настоящему изобретению является то, что высушенные наночастицы, стабилизированные сурфактантом(ами)/полимером(ами), можно повторно диспергировать мгновенно или с использованием традиционных повторно диспергирующих агентов, таких как маннит, сахараза.

Пример 5:

Повторное диспергирование порошка наноструктурированного телмисартана примера 8 осуществляли путем диспергирования 10 мг порошка наномерного телмисартана в 5 мл дистиллированной воды. После добавления дистиллированной воды флакон мягко перемешивали вручную, что приводило в результате к образованию коллоидной дисперсии наноструктурированных частиц телмисартана, как продемонстрировано на фиг. 9. Размер частицы и распределение по размеру повторно диспергированных частиц видны на фиг. 10.

Фиг. 9: Мгновенная повторная диспергируемость наноструктурированного телмисартана в дистиллированной воде

Фиг. 10: Размер и распределение по размеру наночастиц телмисартана до и после повторного диспергирования

5. Усиленная липофильность для повышения профилей всасывания и проницаемости композиций телмисартана в форме наночастиц по изобретению

Вследствие фосфолипидной природы клеточных мембран определенная степень липофильности часто является требованием к лекарственному соединению, не только для того, чтобы оно всасывалось через стенку кишечника после перорального введения, но также, возможно, для того, чтобы оно оказывало свое фармакологическое действие на ткань-мишень (F. Kesisoglou et al. / *Advanced Drug Delivery Reviews* 59 (2007) 631-644).

Липофильность телмисартана можно повысить путем использования липофильного стабилизатора и/или стабилизаторов, имеющих липофильные боковые группы на полимерном каркасе и/или амфифильных стабилизаторов во время наноосаждения. Вследствие липофильной природы или липофильных боковых групп применяемого стабилизатора не только липофильность, но всасывание и проницаемость наночастиц телмисартана по настоящему изобретению можно повысить.

Например, используя хитозан, можно повысить параклеточную проницаемость эпителия тонкого кишечника, что свойственно усилению всасывания через слизистую оболочку.

Большинство амфифильных сополимеров, применяемых в целях доставки лекарств, содержит либо полиэфирное, либо полиаминокислотное производное в качестве гидрофобного сегмента. Большинство полиэфиров, представляющих интерес для фармацевтики, принадлежат к семейству поллоксамеров, то есть блок-сополимеров полипропиленгликоля и полиэтиленгликоля.

6. Более быстрые профили смачивания поверхности композиций телмисартана в форме наночастиц по изобретению

Чтобы растворить телмисартан, его поверхность необходимо сначала смочить окружающей жидкостью. Наномерные аморфные/частично кристаллические формы обладают химически рандомизированной поверхностью, которая проявляет

гидрофобные и гидрофильные взаимодействия вследствие природы стабилизатора(ов) и активного фармацевтического ингредиента, что может привести к улучшенной смачиваемости. Если поверхность наночастиц телмисартана по изобретению функционализирована гидрофильными группами/стабилизатором(ами), более высокая степень гидрофильности вызывает более быстрое смачивание поверхности и более быстрое растворение по сравнению с исходной кристаллической формой. Это усовершенствованное свойство наночастиц телмисартана по настоящему изобретению подтверждено результатами теста повторной диспергируемости. За счет большей площади поверхности наноструктурированных частиц телмисартана и гидрофильных групп стабилизатора(ов) (например: полоксамеров, поливинилпирролидонов) смачивание поверхности происходит быстрее, чем смачивание эталонной кристаллической формы.

Пример 6:

Визуальное наблюдение смачиваемости телмисартана в форме наночастиц
Смачиваемость наноструктурированных частиц телмисартана примера 8 исследовали в дистиллированной воде и визуализировали с помощью стереомикроскопа, оборудованного ПЗС камерой. 0,1 мг порошка эталонного и наноструктурированного телмисартана помещали на стекло, а затем к порошку добавляли одну каплю дистиллированной воды. Порошок наноструктурированного телмисартана начинал набухать сразу, его смачивание было полным, тогда как частицы эталонного телмисартана оставались в их агрегированном состоянии, как продемонстрировано на фиг. 11.

Фиг. 11: Смачиваемость эталонного телмисартана (а) и наноструктурированного телмисартана (b), наблюдаемая с помощью стереомикроскопа при 100X увеличении.

Б. Композиции

В данном изобретении предложены композиции наномерного телмисартана в форме наноструктурированных частиц, содержащие по меньшей мере один стабилизатор, чтобы стабилизировать его стерическим и/или электростатическим путем.

Стабилизаторы предпочтительно связываются или взаимодействуют с телмисартаном, но химически не взаимодействуют с телмисартаном или друг с другом.

Наночастицы телмисартана по изобретению можно образовать способами осаждения растворителем - осадителем, используя стабилизатор(ы). Стабильность полученного коллоидного раствора наномерного телмисартана можно повысить путем комбинирования дополнительного стабилизатора(ов), который может действовать как второй стерический или электростатический стабилизатор. Кроме того, используя дополнительный стабилизатор, размер частиц телмисартана по изобретению можно уменьшать и регулировать.

Размер частицы наночастиц телмисартана

Изобретение содержит наночастицы телмисартана, которые имеют средний размер частиц менее чем примерно 600 нм, как измерено методом динамического светорассеяния.

Под "средним размером частиц менее чем примерно 600 нм" подразумевают, что по меньшей мере 90% наночастиц телмисартана имеет размер частиц меньше среднего по числу/интенсивности, то есть менее чем примерно 600 нм и т.д., при измерении методом, отмеченным выше.

Пример 7:

Получение наноструктурированного телмисартана

Во время экспериментов наночастицы телмисартана получали в проточном реакторе

непрерывного действия на основе микроструйной техники. В качестве исходного раствора использовали 100 мг телмисартана, 20 мг додецилсульфата натрия и 200 мг поливинилпирролидона PVP K-25, растворенные в 100 мл ДМСО. Полученный раствор пропускали через реакторное устройство со скоростью тока 0,5 мл/мин, используя подающее устройство. В это время, используя второе подающее устройство, дистиллированную воду пропускали в смесительное устройство со скоростью тока 2 мл/мин, где она смешивалась с раствором, содержащим телмисартан, поступающим из первого реакторного устройства. Наночастицы непрерывно получают при атмосферном давлении вследствие химического осаждения водой, пропускаемой в смесительное устройство.

Полученный коллоидный раствор, направляемый через второе реакторное устройство, идет в устройство динамического светорассеяния (Nanotracs), интегрированное с прибором, который может непрерывно определять размер частицы полученных наночастиц. Размер наночастиц можно регулировать в широком диапазоне путем изменения скоростей тока; давления и типов стабилизаторов (см. фиг.12). Размер частиц и распределение по размеру частиц телмисартана можно регулировать количеством стабилизатора (PVP K-25), как показано на фиг.13. Размер частиц телмисартана в лучшем случае составлял 205 нм.

Фиг. 12: Размер частицы и распределение по размеру наночастиц телмисартана при использовании различных стабилизаторов

Фиг. 13: Эффект концентрации стабилизатора на размер частицы и распределение по размеру наночастиц телмисартана

Пример 8:

Получение наноструктурированного телмисартана

Во время экспериментов наночастицы телмисартана получали в проточном реакторе непрерывного действия на основе микроструйной техники. В качестве исходного раствора использовали 160 мг телмисартана и 320 мг поливинилпирролидона, PVP40, растворенных в 80 мл 0,1 М раствора NaOH. Полученный раствор пропускали через реакторное устройство со скоростью тока 4 мл/мин, используя подающее устройство. В это время, используя второе подающее устройство, 0,1 М раствор уксусной кислоты пропускали в смесительное устройство со скоростью тока 3,7 мл/мин, где он смешивался с раствором, содержащим телмисартан, поступающим из первого реакторного устройства. Наночастицы непрерывно получают при атмосферном давлении вследствие химического осаждения уксусной кислотой, пропускаемой в смесительное устройство. Полученный коллоидный раствор, направляемый через второе реакторное устройство, идет в устройство динамического светорассеяния (Nanotracs), интегрированное с прибором, которое может непрерывно определять размер частиц полученных наночастиц. Размер наночастиц можно регулировать в широком диапазоне путем изменения скоростей тока. Размер частиц телмисартана в лучшем случае составлял 165 нм, как показано на фиг.14 и в таблице 3.

Фиг. 14: Размер частиц и распределение по размеру наночастиц телмисартана

Таблица 3: Эффект скоростей тока на размер частиц телмисартана.

Пример 9:

Препарат в виде крема, содержащий наночастицы телмисартана

Получили 100 мл геля, содержащего наночастицы телмисартана. 1,3 г Карбопола 971 растворяли при энергичном перемешивании при комнатной температуре в 100 мл коллоидного раствора телмисартана, который синтезирован способом, описанным в примере 8.

Формула изобретения

1. Стабильная фармацевтическая композиция наноструктурированного телмисартана для лечения гипертензии, содержащая:

5 (а) наноструктурированный телмисартан, имеющий средний размер частиц менее чем примерно 600 нм; и

(б) по меньшей мере один стабилизатор, выбранный из группы додецилсульфата натрия и поливинилпирролидона,

10 где композиция получена в проточном реакторе непрерывного действия, предпочтительно в проточном реакторе непрерывного действия на основе микроструйной техники.

2. Композиция по п.1, где средний размер частиц телмисартана составляет от 600 нм до 50 нм, предпочтительно от 200 нм до 50 нм.

15 3. Способ получения композиции наноструктурированного телмисартана по п.1 или 2, включающий осаждение наноструктурированного телмисартана из раствора телмисартана и по меньшей мере одного стабилизатора, выбранного из группы додецилсульфата натрия и поливинилпирролидона, если желательно, в присутствии фармацевтически приемлемой кислоты, в проточном реакторе непрерывного действия, предпочтительно в проточном реакторе непрерывного действия на основе

20 микроструйной техники.

4. Способ по п.3, включающий (1) растворение телмисартана и одного или более чем одного стабилизатора в растворе гидроксида щелочного металла; (2) добавление к раствору со стадии (1) раствора фармацевтически приемлемой кислоты, возможно содержащему один или более чем один стабилизатор, и (3) осаждение композиции со

25 стадии (2).

5. Способ по п.4, где раствор гидроксида щелочного металла представляет собой раствор гидроксида натрия, и фармацевтически приемлемая кислота представляет собой уксусную кислоту, лимонную кислоту, малеиновую кислоту, щавелевую кислоту, муравьиную кислоту или бензойную кислоту, предпочтительно уксусную кислоту.

30 6. Способ по п.4 или 5, включающий использование двух различных растворителей, смешиваемых друг с другом, где телмисартан растворим только в одном из них.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая наноструктурированную композицию по п.1 или 2 вместе с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

35 8. Фармацевтическая композиция по п.7, где композиция не содержит гидроксид натрия.

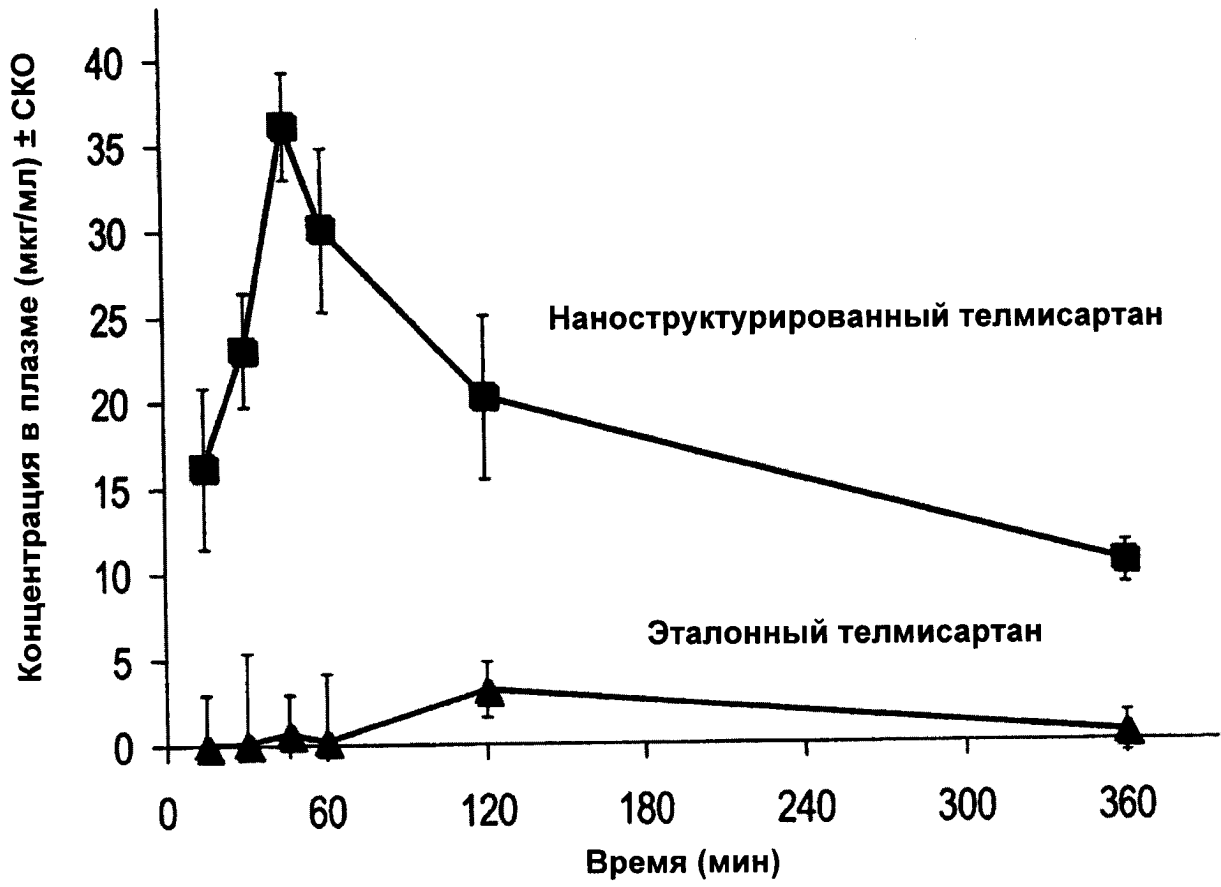
9. Применение фармацевтической наноструктурированной композиции по п.1 или 2 для получения лекарственного средства.

40 10. Применение фармацевтической композиции наноструктурированного телмисартана по п.1 или 2 или фармацевтической композиции по п.7 или 8 для лечения гипертензии.

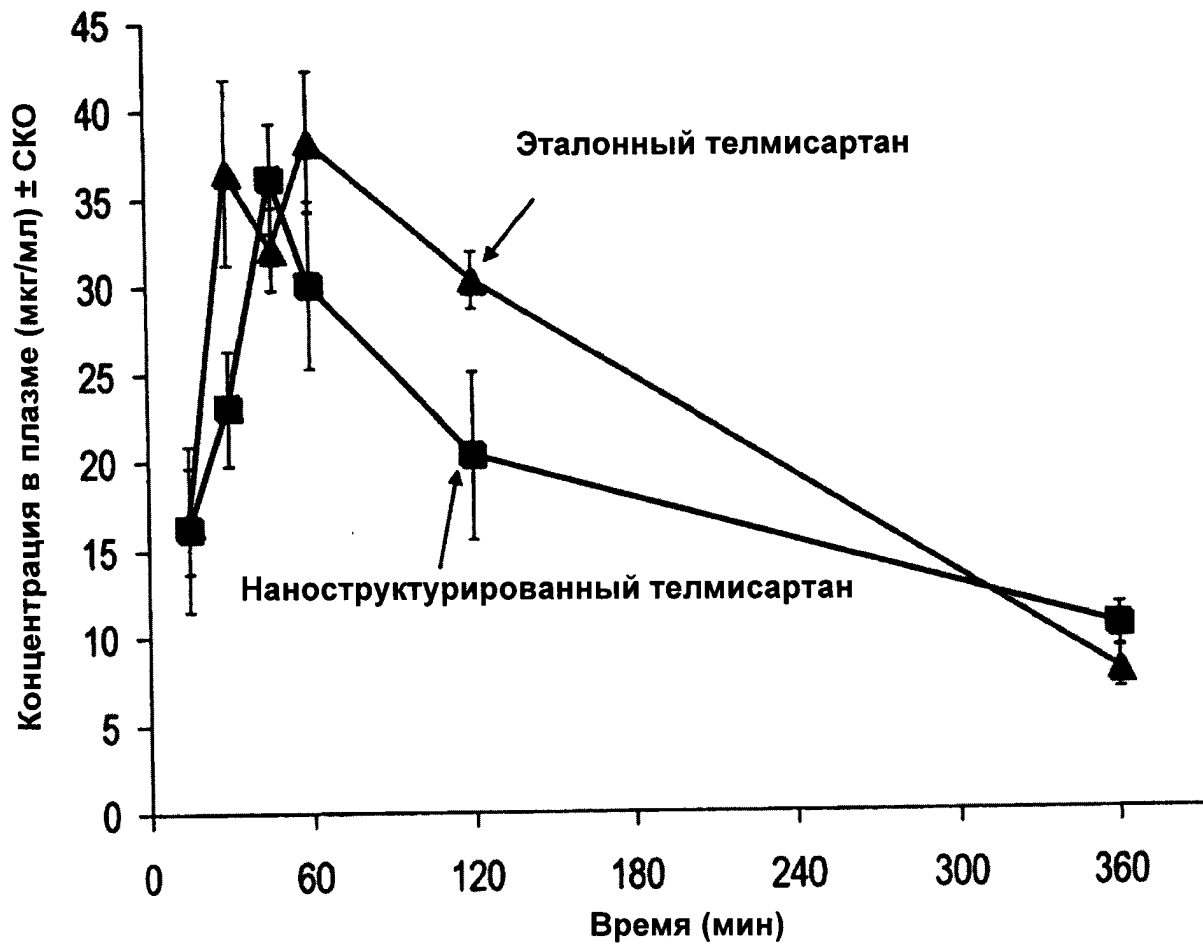
11. Применение по п.10, где композиция обладает

- растворимостью по меньшей мере примерно 0,4 мг/мл в воде,
- мгновенной повторной диспергируемостью в физиологических средах,
- сниженным пищевым эффектом,
- 45 - повышенным всасыванием в желудочно-кишечном тракте человека,
- более быстрым началом действия,

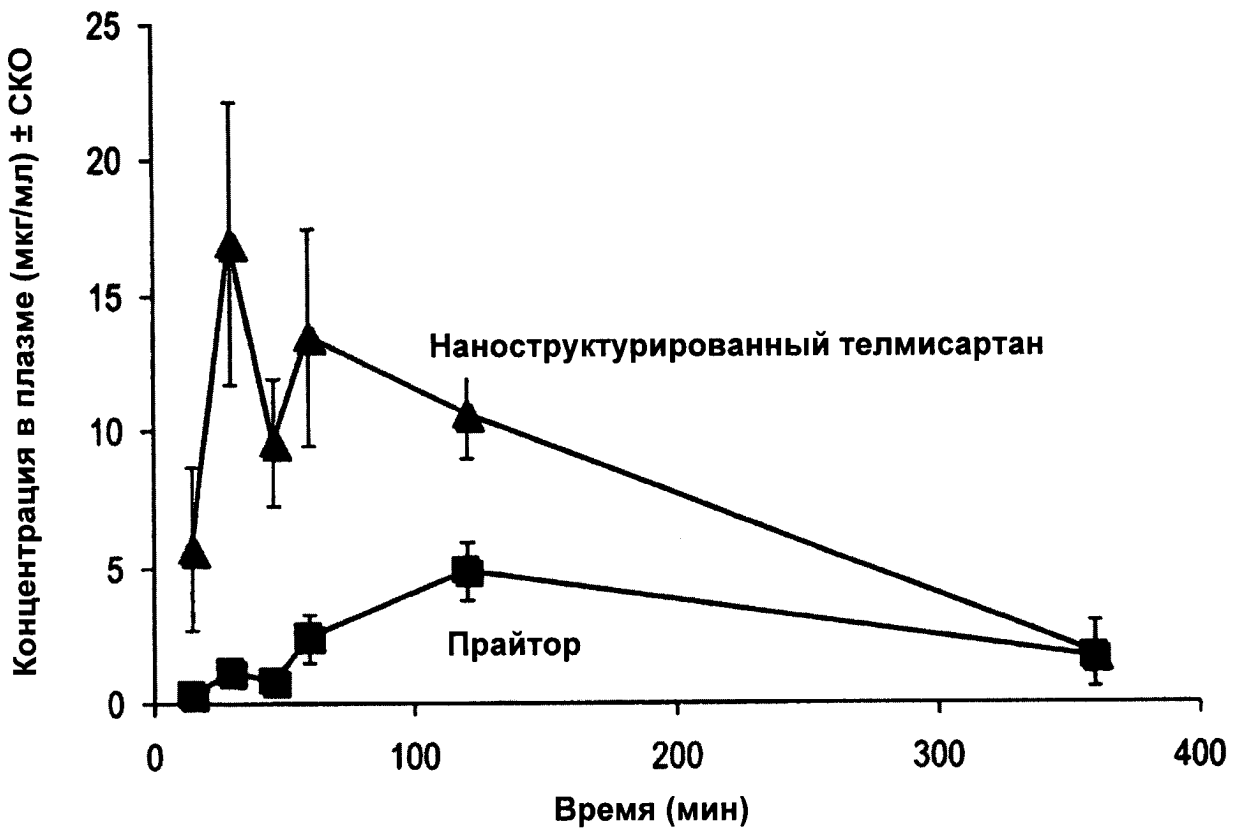
для снижения применяемой дозировки.



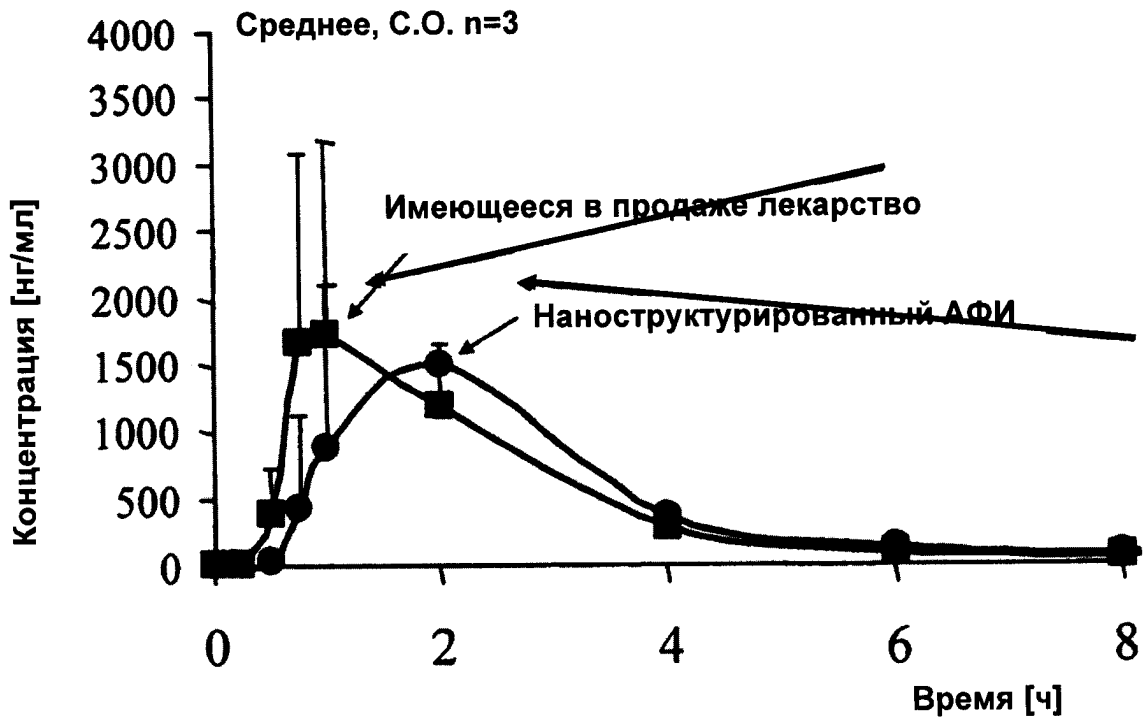
Фиг. 1



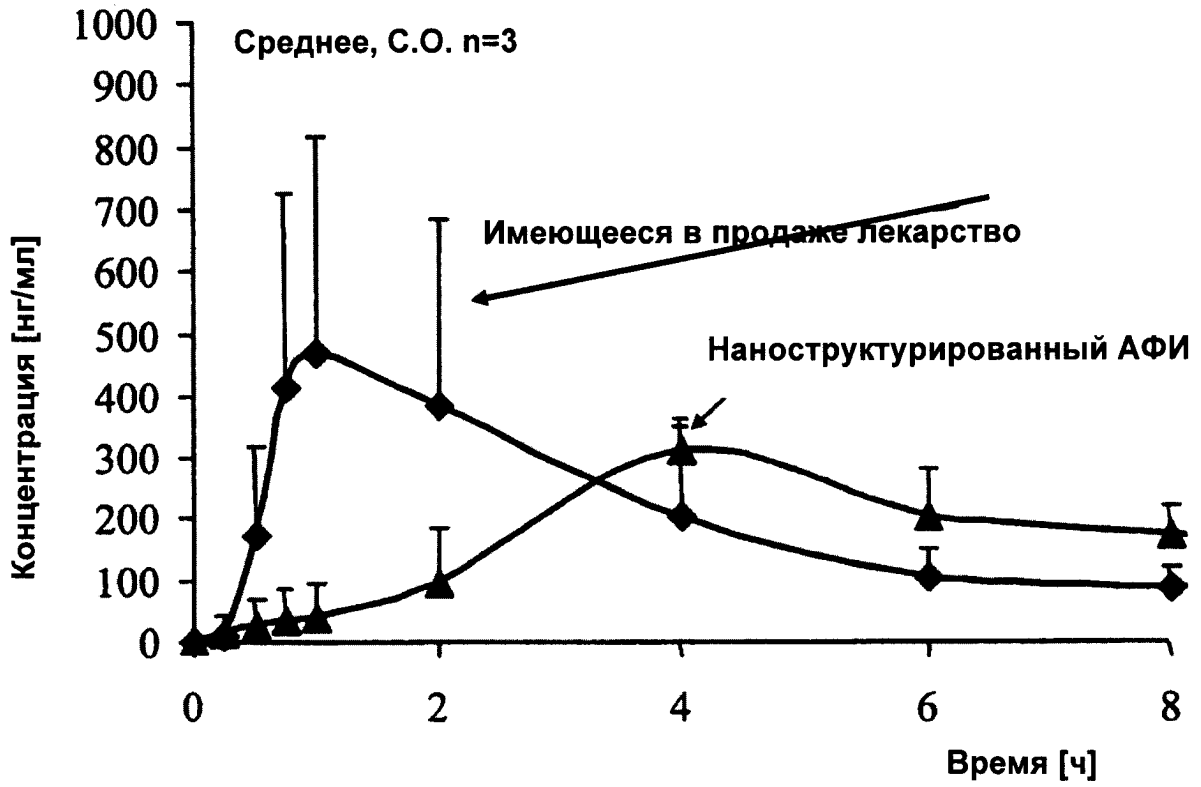
Фиг. 2



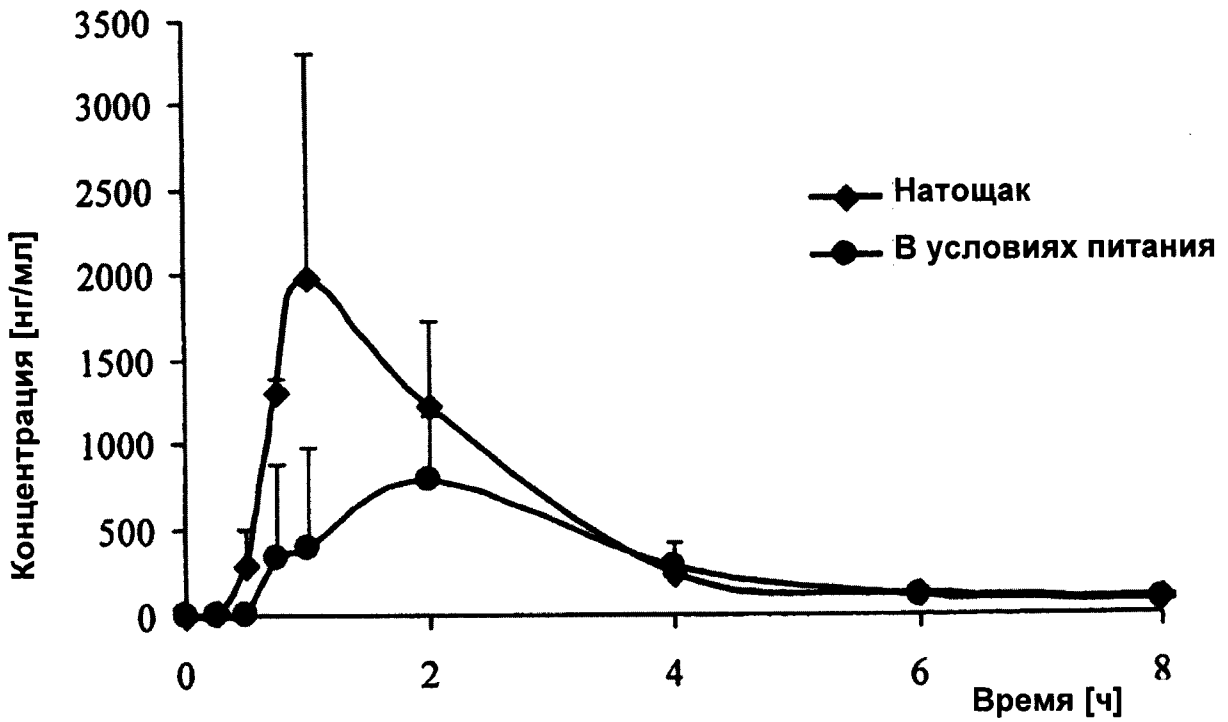
Фиг. 3



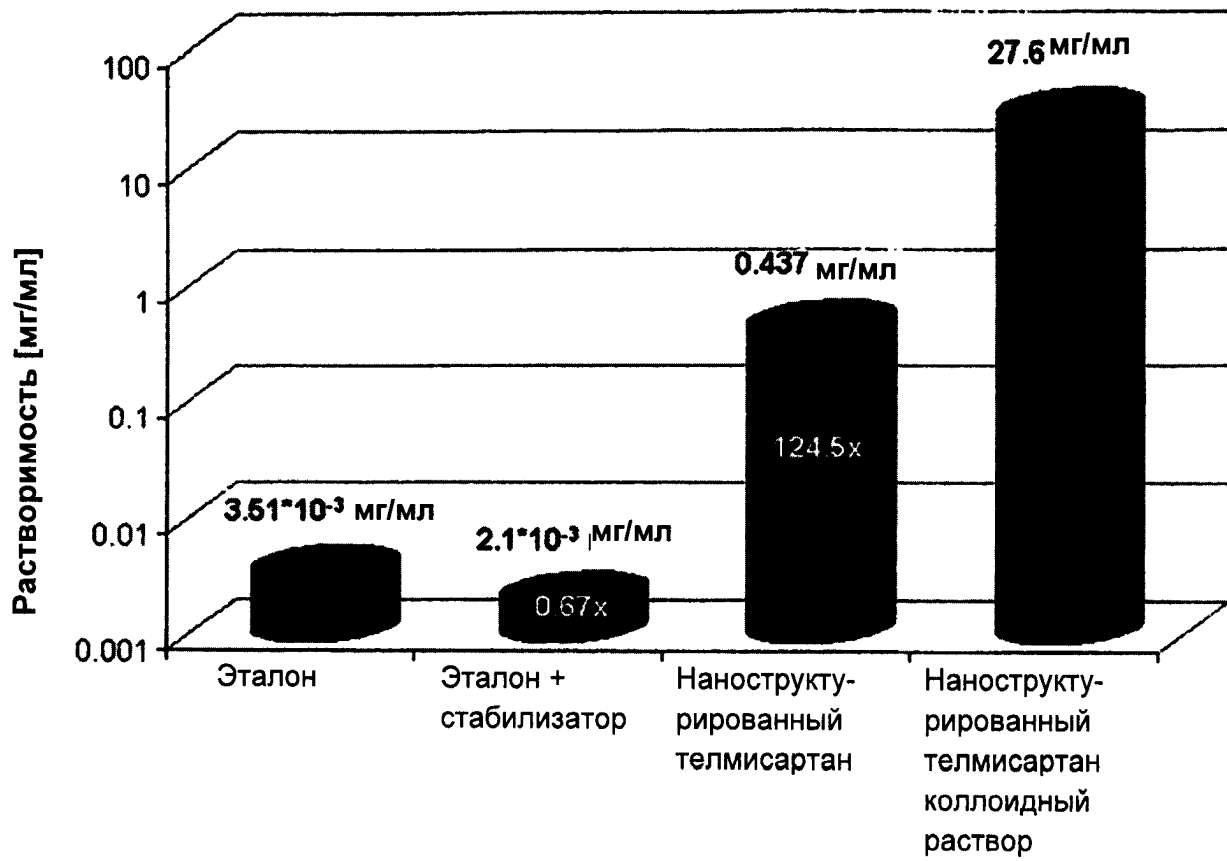
Фиг. 4а



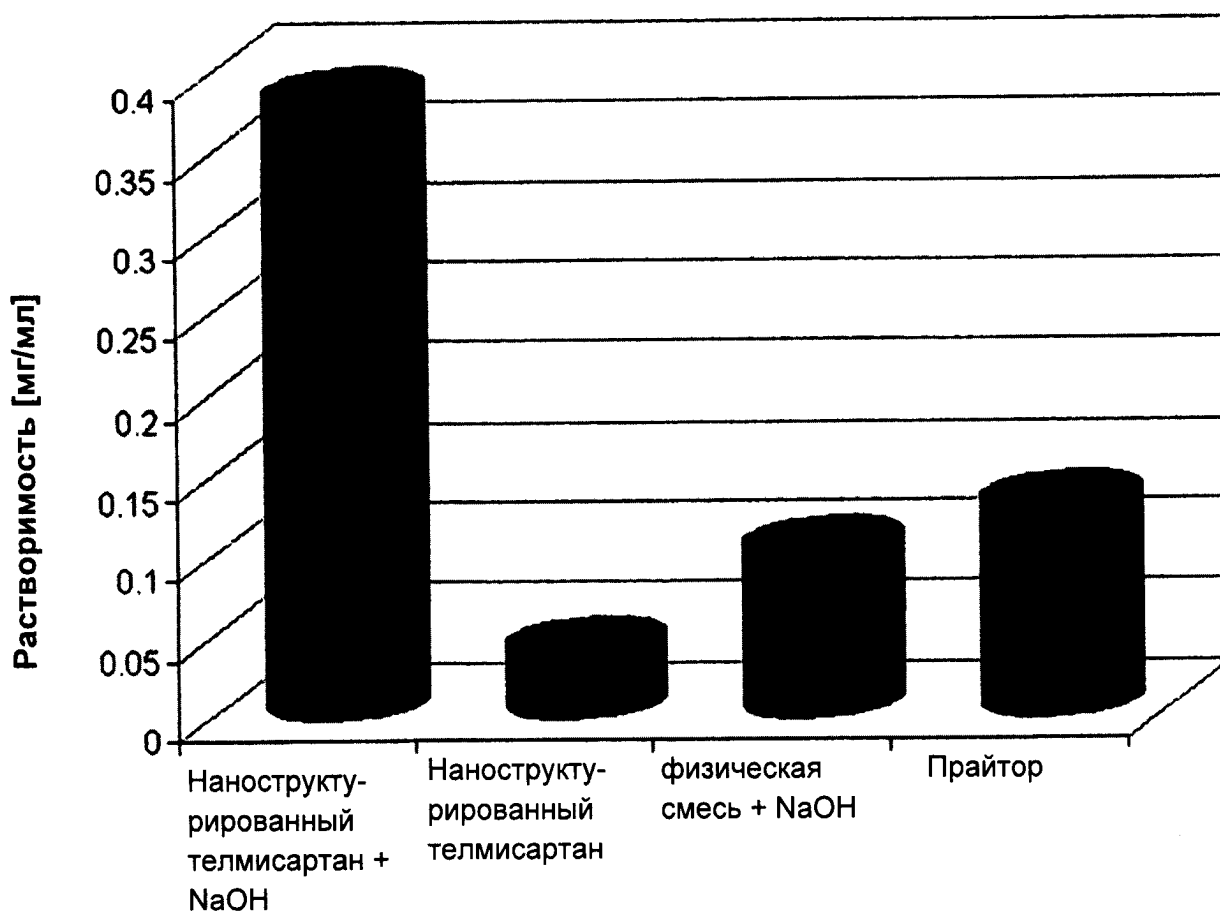
Фиг. 4b



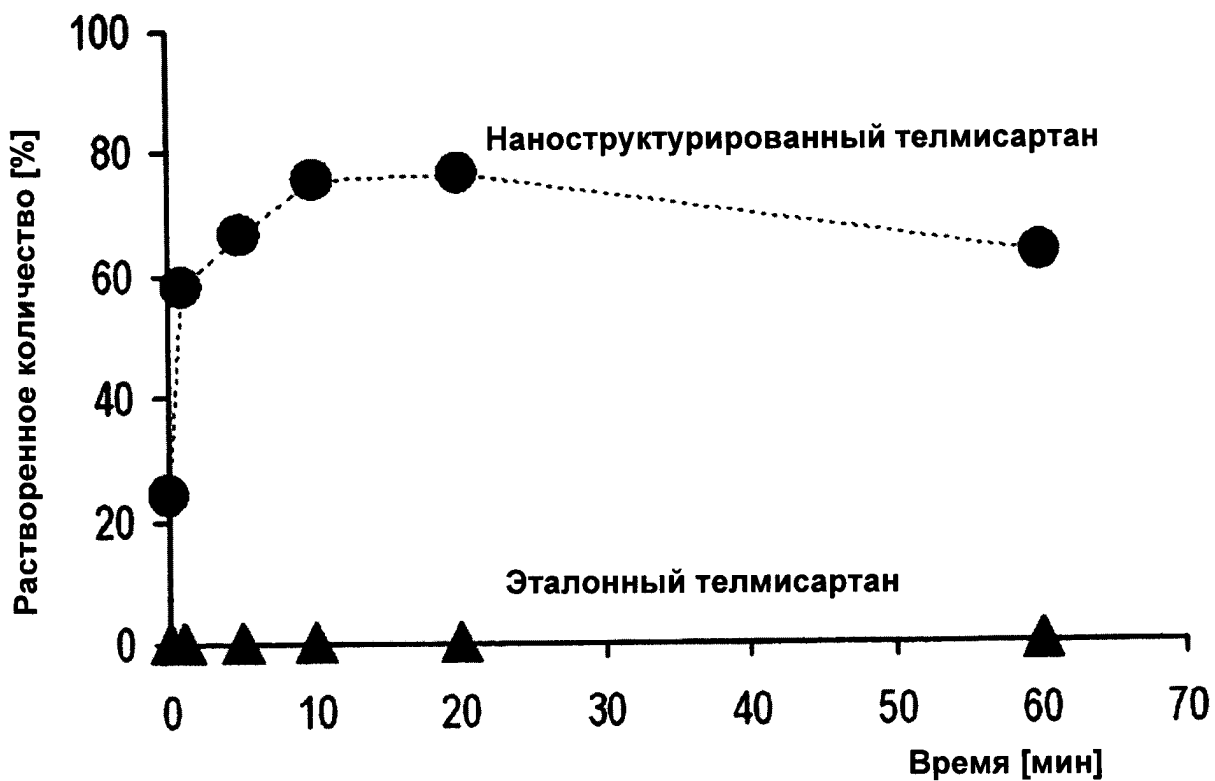
Фиг. 4с



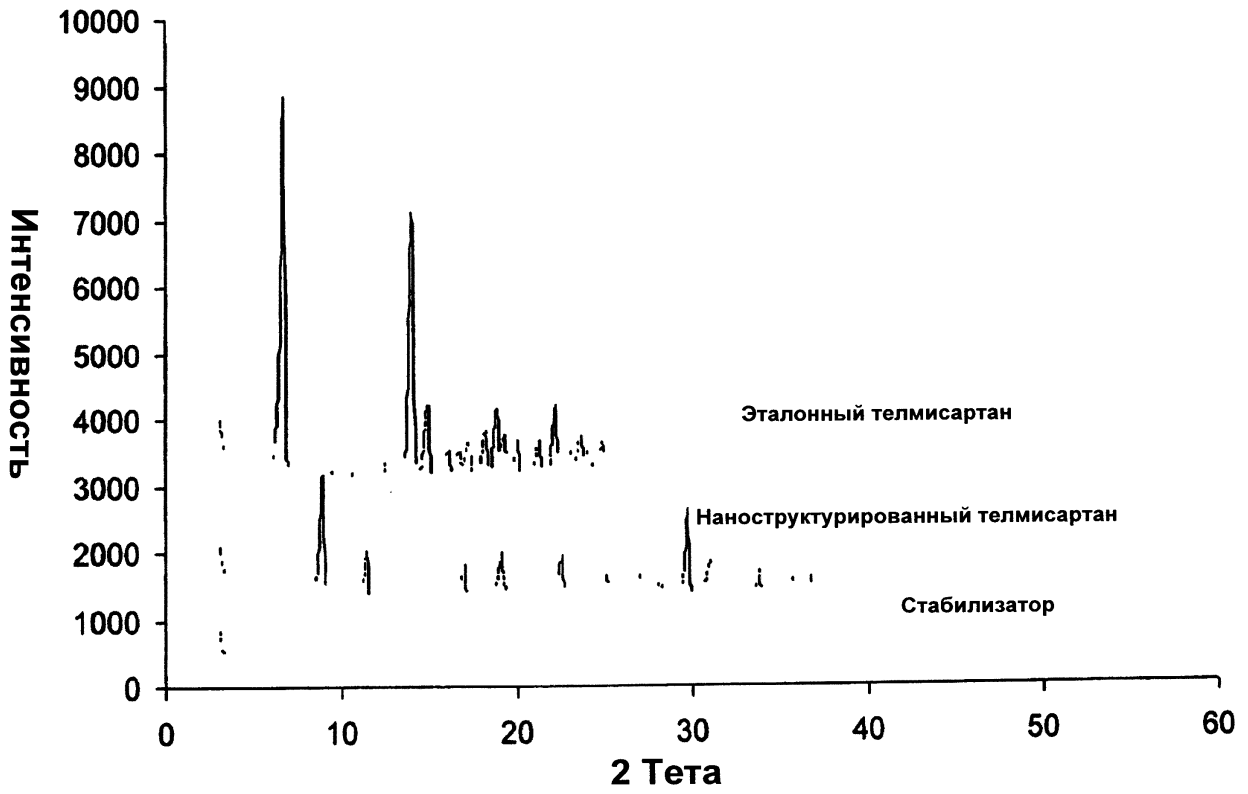
Фиг. 5



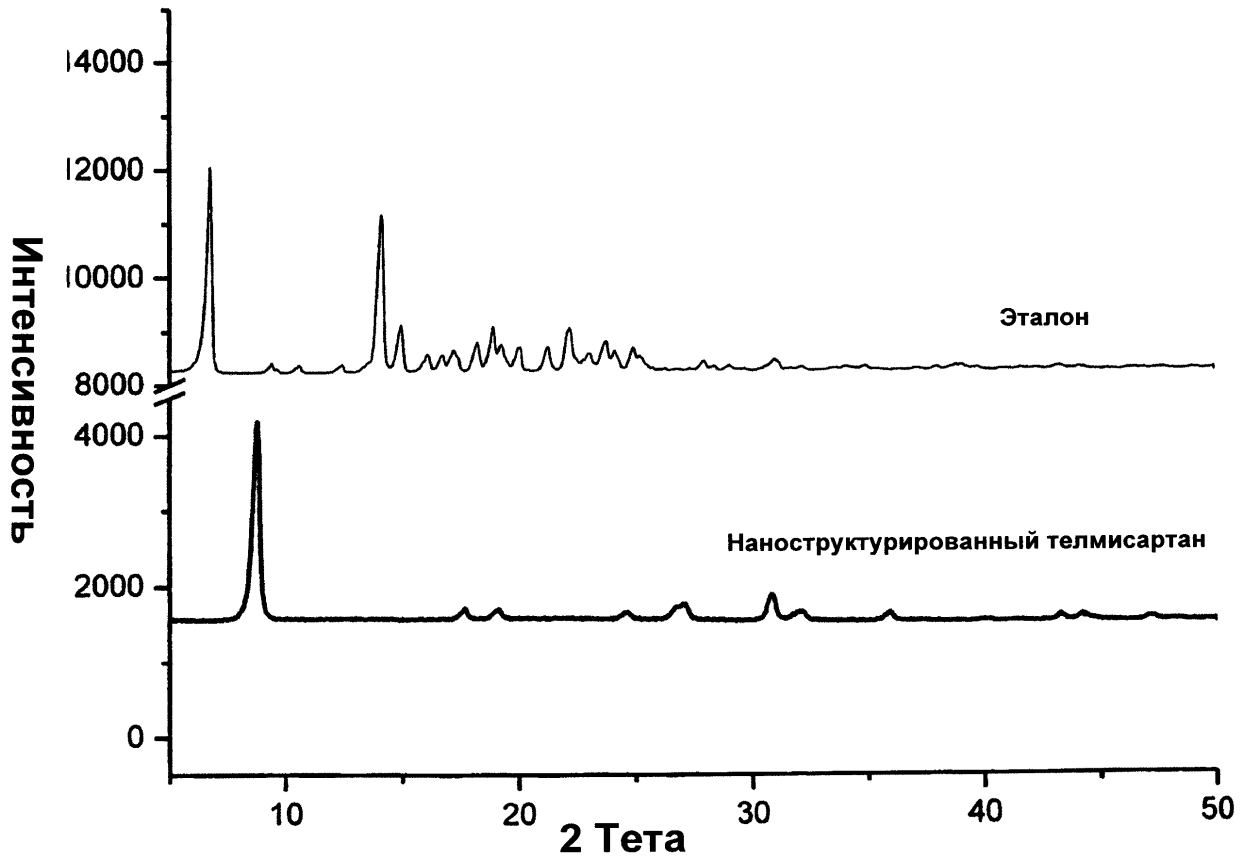
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8а



Фиг. 8b



Наноструктурированный телмисартан

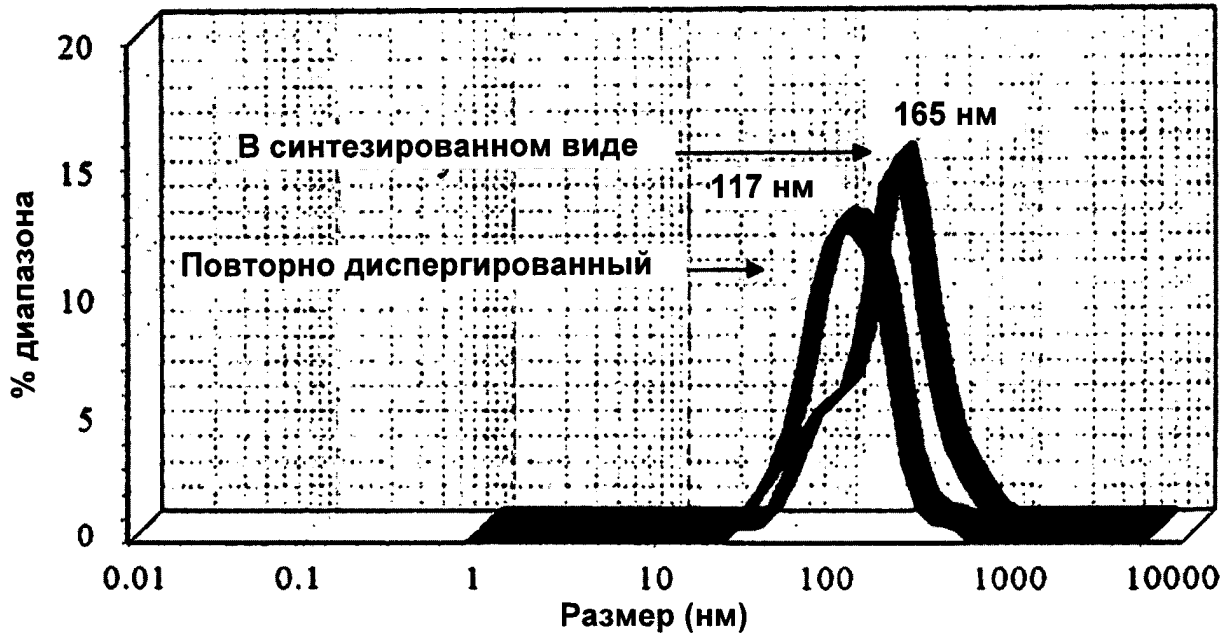
0 сек

15 сек

30 сек

мягкое встряхивание

Фиг. 9



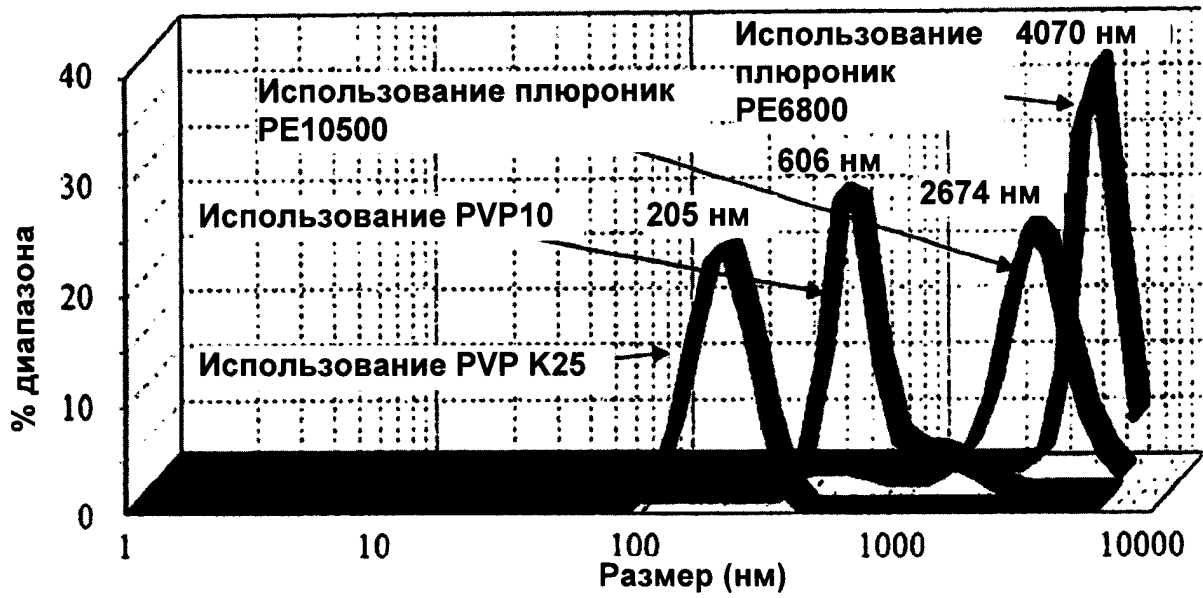
Фиг. 10



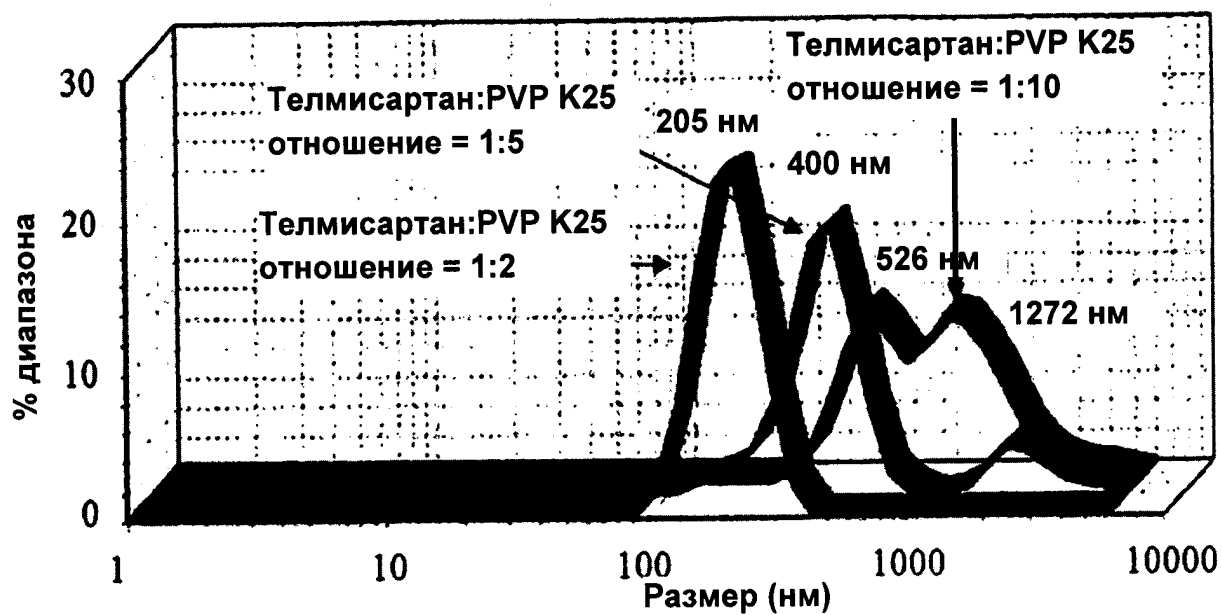
Фигура 11а

Фигура 11b

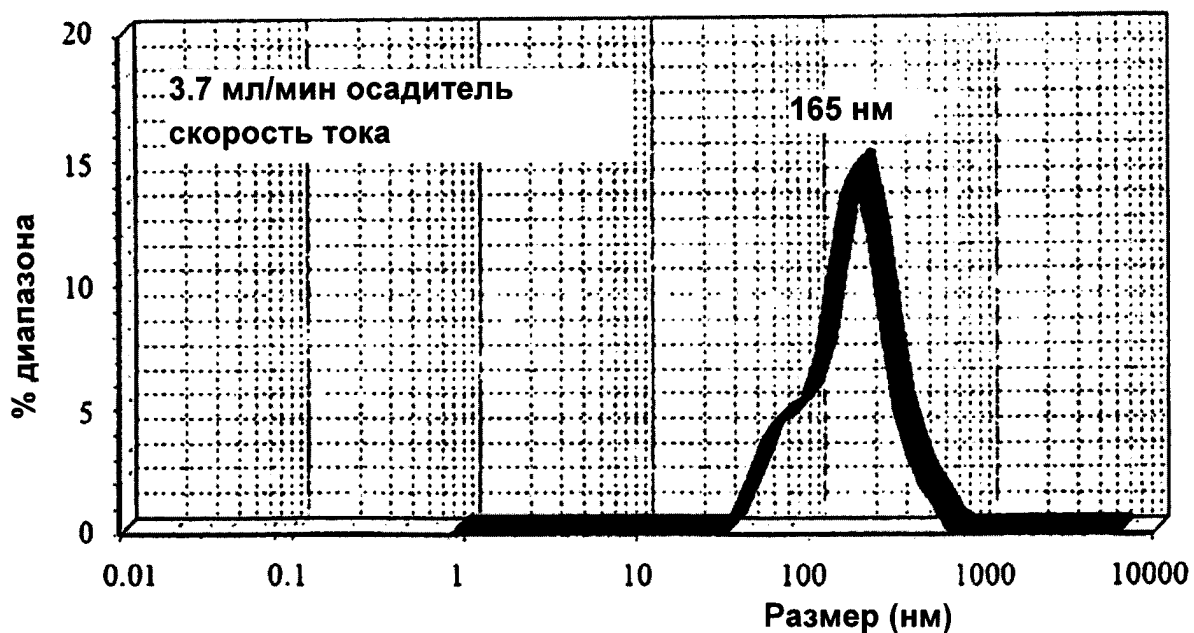
Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14

Таблица 1

	t_{\max} (мин)	C_{\max} (мкг/мл)	AUC (мкг, мин/мл)
<i>Натоцак</i>			
Эталонный телмисартан	120	4,948 ±3,176	940,1
Прайтор	60	38,179±3,145	8069
Наноструктурированный телмисартан	45	36,10±4,014	6412
<i>В условиях питания, при pH=5</i>			
Прайтор	120	5,874 ±1,124	1242
Наноструктурированный телмисартан	30	16,949 ±4,750	2744

Фиг. 15

Таблица 2

Тестируемый препарат	Натоцак/Питание	t_{\max} (ч)	C_{\max} (нг/мл)	AUC_{last} (нг*ч/мл)	F_{rel} (%)
Прайтор	Натоцак	1,3	2254	5716	
Наноструктурированный телмисартан	Натоцак	1,7	1766	5660	102
Прайтор	Питание	1,9	585	3494	
Наноструктурированный телмисартан	Питание	4	310	3773	108

Фиг. 16

Таблица 3

	Образец 1	Образец 2	Образец 3	Образец 4
Скорость тока телмисартана (мл/мин)	4	4	4	4
Скорость тока осадителя (мл/мин)	3,5	3,6	3,7	3,8
Размер частиц по ДСР (нм)	Не измерим	Не измерим	165 нм	Агрегация НО

Фиг. 17