



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115555** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 13984	(72) Винахідник(и):	Сарфаті Гаді (IL), Ловінгер Іоана (IL), Ліхт Даніт (IL), Сафаді Мухаммад (IL)
(22) Дата подання заявки:	10.07.2013	(73) Власник(и):	ТЕВА ФАРМАСЬЮТІКЛ ІНДАСТРІЗ ЛТД., 5 Basel Street, P.O. Box 3190, 49131 Petach Tikva, Israel (IL)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	27.11.2017	(74) Представник:	Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/670,268	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2009/0162432 A1, 25.06.2009 US 2011/0251235 A1, 13.10.2011 US 7589208 B2, 15.09.2009 WO 2013/016686 A1 & UA 201401631, дата пріоритету 28.07.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11.07.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.04.2015, Бюл.№ 7		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	27.11.2017, Бюл.№ 22		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2013/049894, 10.07.2013		

(54) СКЛАД ЛАКВІНІМОДУ БЕЗ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПІДЛУГОВУВАННЯ ТА ЗМЕНШЕННЯ ОКИСНЕННЯ**(57) Реферат:**

Винахід стосується стабільної фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість лаквінімоду, ефективну кількість заповнювача та ефективну кількість змашувального засобу, причому стабільна фармацевтична композиція не містить засіб для підлуговування або засіб для зменшення окиснення; одержання стабільної фармацевтичної композиції та герметичної упаковки, що містить стабільну фармацевтичну композицію, а також лікування суб'єкта, що страждає на форму розсіяного склерозу, або для послаблення симптому розсіяного склерозу у суб'єкта, який страждає на форму розсіяного склерозу, що включає введення суб'єкту стабільної фармацевтичної композиції.

UA 115555 C2

Склади лаквінімоду без засобу для підлугування

У цій заявці надаються посилання на різні публікації, опубліковані патентні заявки і патенти. Розкриття цих документів в їх повноті таким чином включені шляхом посилання в цю заявку для того, щоб більш повно описати існуючий рівень техніки, до якого належить даний винахід.

5 Передумови

Показано, що лаквінімод є сполукою, ефективною на моделі гострого експериментального автоімунного енцефаломієліту (аЕАЕ) (патент США № 6077851). Його хімічна назва N-етил-N-феніл-1,2-дигідро-4-гідрокси-5-хлор-1-метил-2-оксохінолін-3-карбоксамід, та його номер хімічної реєстрації 248281-84-7. Способи синтезу лаквінімоду та одержання його натрієвої солі описуються у патенті США № 6077851. Додатковий спосіб синтезу лаквінімоду описується у патенті США № 6875869.

Фармацевтичні композиції, що містять лаквінімод натрію, розкриті, наприклад, у патенті США №7989473 та у публікації міжнародної заявки PCT WO 2005/074899.

Лаквінімод натрію характеризується високою біодоступністю у випадку перорального введення та був запропонований у формі перорального складу для лікування розсіяного склерозу (MS) (Polman, 2005, та Sandberg-Wollheim, 2005). Дослідження також показали, що лаквінімод може знижувати розвиток активних виявлених за допомогою MRI осередків при рецидивному MS (Polman 2005).

Короткий опис даного винаходу

20 Даний винахід передбачає стабільну фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість лаквінімоду, кількість заповнювача та кількість змащувального засобу, причому стабільна фармацевтична композиція не містить засіб для підлугування або засіб для зменшення окиснення.

25 Даний винахід також передбачає спосіб одержання стабільної фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість лаквінімоду, кількість заповнювача та кількість змащувального засобу, причому фармацевтична композиція не містить засіб для підлугування або засіб для зменшення окиснення, причому зазначений спосіб включає: а) одержання лаквінімоду, змащувального засобу та заповнювача; б) змішування лаквінімоду, змащувального засобу та заповнювача з етапу а) з одержанням сухої суміші, що не містить 30 засіб для підлугування або засіб для зменшення окиснення; та с) пресування сухої суміші з етапу б) з утворенням таблетки.

Даний винахід також передбачає спосіб одержання стабільної фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість лаквінімоду, кількість заповнювача та кількість змащувального засобу, причому фармацевтична композиція не містить засіб для підлугування або засіб для зменшення окиснення, зазначений спосіб включає наступне: а) одержання лаквінімоду, змащувального засобу та заповнювача; б) додавання заповнювача у 35 змішувач; с) розчинення лаквінімоду у воді з утворенням розчину лаквінімоду; д) додавання розчину лаквінімоду з етапу с) у змішувач з етапу б); е) змішування розчину лаквінімоду та маніту з утворенням грануляту; ф) висушування грануляту з етапу е) з утворенням висушеного грануляту; г) просіювання висушеного грануляту з етапу ф); h) розмелювання грануляту, одержаного у результаті етапу г), з утворенням розмеленого грануляту; і) додавання змащувального засобу до розмеленого грануляту з етапу h) з утворенням суміші; j) перемішування суміші з етапу і) у змішувачі з одержанням сухої суміші, що не містить засіб для підлугування або засіб для зменшення окиснення; та к) заповнення сухої суміші з етапу j) у 40 капсулу або пресування сухої суміші з етапу j) з утворенням таблетки.

45 Даний винахід також передбачає стабільну фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість лаквінімоду, кількість заповнювача та кількість змащувального засобу, причому фармацевтична композиція не містить засіб для підлугування або засіб для зменшення окиснення, одержану за допомогою способів, описаних у даному документі.

Даний винахід також передбачає герметичну упаковку, яка містить стабільні фармацевтичні композиції, описані у даному документі.

Даний винахід також передбачає герметичну упаковку, яка містить стабільну фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість лаквінімоду, кількість заповнювача та кількість змащувального засобу, причому фармацевтична композиція не 55 містить засіб для підлугування або засіб для зменшення окиснення, при цьому герметична упаковка характеризується вологопроникністю не більше, ніж 9,2 мг/день на літр.

Даний винахід також передбачає спосіб лікування суб'єкта, що страждає на форму розсіяного склерозу, що включає введення суб'єкту стабільної фармацевтичної композиції, як 60 описано у даному документі, для того, щоб таким чином вилікувати суб'єкта.

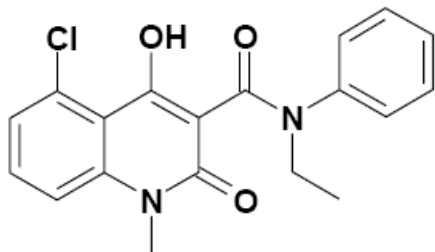
Даний винахід також передбачає спосіб для послаблення симптому розсіяного склерозу у суб'єкта, що страждає на форму розсіяного склерозу, що включає введення суб'єкту стабільної фармацевтичної композиції, як описано у даному документі, для того, щоб таким чином полегшити симптом розсіяного склерозу у суб'єкта.

5 Даний винахід також передбачає застосування стабільної фармацевтичної композиції, як описано у даному документі, для лікування суб'єкта, що страждає на форму розсіяного склерозу.

Даний винахід також передбачає застосування стабільної фармацевтичної композиції, як описано у даному документі, для полегшення симптому розсіяного склерозу у суб'єкта, що страждає на форму розсіяного склерозу.

Детальний опис даного винаходу

Лаквінімод являє собою малу молекулу, що має наступну хімічну структуру:



лаквінімод

15 Він являє собою пероральний імуномодулятор, який продемонстрував терапевтичний ефект у різноманітних експериментальних тваринних моделях запального/аутоімунного захворювання, у тому числі експериментальний аутоімунний енцефаломієліт (EAE), тваринна модель для розсіяного склерозу (MS), коліт, індукований декстран сульфатом натрію (DSS), для запального захворювання кишечника, миші-діабетики, що не страждають ожирінням (NOD), для діабету типу I (IDDM), експериментальний аутоімунний неврит (EAN) для синдрому Гійєна-Барре, системний червоний вовчак (SLE), вовчаковий нефрит, вовчаковий артрит, хвороба Крона та ревматоїдний артрит. Терапевтична активність лаквінімоду у цих моделях є результатом ефектів ряду механізмів, у тому числі зменшення інфільтрації лейкоцитів у тканині-мішені шляхом модуляції опосередкованої хемокінами адгезії Т-клітин, модуляції балансу цитокінів, даунрегуляції МНС класу II, що приводить у результаті до зміни презентування антигенів та впливів на субпопуляції дендритних клітин.

25 Автори даного винаходу неочікувано виявили складі лаквінімоду, які є стабільними без засобів для підлогування. До даного винаходу, у даному рівні техніки вважали, що засоби для підлогування є необхідними для забезпечення стабільних складів лаквінімоду.

30 Варіанти здійснення

Даний винахід передбачає стабільну фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість лаквінімоду, кількість заповнювача та кількість змашувального засобу, причому стабільна фармацевтична композиція не містить засіб для підлогування або засіб для зменшення окиснення.

35 У варіанті здійснення даного винаходу стабільна фармацевтична композиція являє собою композицію у твердій формі. У іншому варіанті здійснення стабільна фармацевтична композиція не містить засіб для підлогування та не містить засіб для зменшення окиснення.

У одному варіанті здійснення вміст води у стабільній фармацевтичній композиції складає не більше, ніж 4 %. У іншому варіанті здійснення стабільна фармацевтична композиція містить менше, ніж 1,5 ваг. % H_2O . У іншому варіанті здійснення стабільна фармацевтична композиція містить менше, ніж 0,5 ваг. % H_2O . У ще одному варіанті здійснення загальна кількість неполярних домішок у композиції складає менше, ніж 0,5 ваг. % відносно кількості лаквінімоду.

40 В одному варіанті здійснення заповнювач присутній у композиції у формі твердих частинок. В іншому варіанті здійснення заповнювач являє собою лактозу, моногідрат лактози, крохмаль, ізомальт, маніт, крохмальгліколят натрію, сорбіт, лактозу, висушену розпиленням, безводну лактозу або їх комбінацію. У ще одному варіанті здійснення заповнювач являє собою маніт або моногідрат лактози.

45 В одному варіанті здійснення змашувальний засіб присутній у композиції у формі твердих частинок. В іншому варіанті здійснення змашувальний засіб являє собою стеарат магнію або стеарилфумарат натрію.

50 В одному варіанті здійснення стабільна фармацевтична композиція не містить розпушувач. В іншому варіанті здійснення стабільна фармацевтична композиція не містить кроскармелозу натрію.

В одному варіанті здійснення лаквінімод являє собою фармацевтично прийнятну сіль лаквінімоду, причому фармацевтично прийнятна сіль являє собою літієву сіль, натрієву сіль або кальцієву сіль. В іншому варіанті здійснення фармацевтично прийнятна сіль лаквінімоду являє собою лаквінімод натрію.

5 В одному варіанті здійснення лаквінімод присутній у композиції у формі твердих частинок.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість лаквінімоду складає 0,25 мг - 1,5 мг. В іншому варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість лаквінімоду складає 0,5 мг. В іншому варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість лаквінімоду складає 0,6 мг. В іншому варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість лаквінімоду складає 1,0 мг. У ще одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість лаквінімоду складає 1,2 мг.

В одному варіанті здійснення змащувальний засіб складає від 0,5 до 2,0 % від загальної ваги стабільної фармацевтичної композиції. В іншому варіанті здійснення заповнювач складає від 89,0 до 99,5 % від загальної ваги стабільної фармацевтичної композиції.

15 В одному варіанті здійснення стабільна фармацевтична композиція складається, по суті, з лаквінімоду натрію, маніту та стеарату магнію. В іншому варіанті здійснення стабільна фармацевтична композиція містить у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції 0,21-0,35 % фармацевтично прийнятної солі лаквінімоду, 89,0-99,5 % маніту та 0,5-2,0 % стеарату магнію. В іншому варіанті здійснення стабільна фармацевтична композиція містить у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції 0,15-0,35 % фармацевтично прийнятної солі лаквінімоду, 97,65-99,5 % маніту та 0,5-2,0 % стеарату магнію. В іншому варіанті здійснення стабільна фармацевтична композиція містить у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції приблизно 0,21 % лаквінімоду натрію, приблизно 98,80 % маніту та приблизно 0,99 % стеарату магнію. В іншому варіанті здійснення стабільна фармацевтична композиція містить у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції 0,21 % лаквінімоду натрію, 98,80 % маніту та 0,99 % стеарату магнію. В іншому варіанті здійснення стабільна фармацевтична композиція містить у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції приблизно 0,64 мг лаквінімоду натрію, приблизно 300 мг маніту та приблизно 3,0 мг стеарату магнію. В іншому варіанті здійснення стабільна фармацевтична композиція містить у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції 0,64 мг лаквінімоду натрію, 300 мг маніту та 3,0 мг стеарату магнію. В іншому варіанті здійснення стабільна фармацевтична композиція містить у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції приблизно 0,19 % лаквінімоду натрію, приблизно 98,94 % маніту та приблизно 0,87 % стеарату магнію. В іншому варіанті здійснення стабільна фармацевтична композиція містить у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції 0,19 % лаквінімоду натрію, 98,94 % маніту та 0,87 % стеарату магнію.

В одному варіанті здійснення 10 % або більше від загальної кількості за об'ємом твердих частинок лаквінімоду мають розмір більший, ніж 40 мікрон. В іншому варіанті здійснення 50 % або більше від загальної кількості за об'ємом твердих частинок лаквінімоду мають розмір 40 більший, ніж 15 мікрон.

В одному варіанті здійснення стабільна фармацевтична композиція знаходиться у формі таблетки. В іншому варіанті здійснення стабільна фармацевтична композиція знаходиться у формі капсули.

Даний винахід також передбачає спосіб одержання стабільної фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість лаквінімоду, кількість заповнювача та кількість змащувального засобу, причому фармацевтична композиція не містить засіб для підлугування або засіб для зменшення окиснення, причому зазначений спосіб включає: а) одержання лаквінімоду, змащувального засобу та заповнювача; б) змішування лаквінімоду, змащувального засобу та заповнювача з етапу а) з одержанням сухої суміші, що не містить засіб для підлугування або засіб для зменшення окиснення; та с) пресування сухої суміші з етапу б) з утворенням таблетки.

У варіанті здійснення даного винаходу спосіб включає пропускання змащувального засобу через сито перед етапом б). В іншому варіанті здійснення спосіб включає пропускання заповнювача через сито перед етапом б).

55 Даний винахід також передбачає спосіб одержання стабільної фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість лаквінімоду, кількість заповнювача та кількість змащувального засобу, причому фармацевтична композиція не містить засіб для підлугування або засіб для зменшення окиснення, зазначений спосіб включає наступне: а) одержання лаквінімоду, змащувального засобу та заповнювача; б) додавання заповнювача у 60 змішувач; с) розчинення лаквінімоду у воді з утворенням розчину лаквінімоду; д) додавання

розчину лаквінімоду з етапу с) у змішувач з етапу b); е) змішування розчину лаквінімоду та маніту з утворенням грануляту; f) висушування грануляту з етапу е) з утворенням висушеного грануляту; g) просіювання висушеного грануляту з етапу f); h) розмелювання грануляту, одержаного у результаті етапу g), з утворенням розмеленого грануляту; i) додавання змашувального засобу до розмеленого грануляту з етапу h) з утворенням суміші; j) перемішування суміші з етапу i) у змішувачі з одержанням сухої суміші, що не містить засіб для підлугування або засіб для зменшення окиснення; та k) заповнення сухої суміші з етапу j) у капсулу або пресування сухої суміші з етапу j) з утворенням таблетки.

У варіанті здійснення способу включає пропускання змашувального засобу через сито перед етапом i). В іншому варіанті здійснення способу включає пропускання заповнювача через сито перед етапом i).

Даний винахід також передбачає стабільну фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість лаквінімоду, кількість заповнювача та кількість змашувального засобу, причому фармацевтична композиція не містить засіб для підлугування або засіб для зменшення окиснення, одержану за допомогою способів, описаних у даному документі.

Даний винахід також передбачає герметичну упаковку, яка містить стабільні фармацевтичні композиції, описані у даному документі. В одному варіанті здійснення герметична упаковка додатково містить осушувач. В іншому варіанті здійснення осушувач являє собою силікагель.

В одному варіанті здійснення герметична упаковка після зберігання при 40 °C та при відносній вологості (RH) 75 % протягом 2 місяців містить менше, ніж 0,5 ваг. % деграданту лаквінімоду.

Даний винахід також передбачає герметичну упаковку, яка містить стабільну фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість лаквінімоду, кількість заповнювача та кількість змашувального засобу, причому фармацевтична композиція не містить засіб для підлугування або засіб для зменшення окиснення, при цьому герметична упаковка характеризується вологопроникністю не більше, ніж 9,2 мг/день на літр.

Даний винахід також передбачає спосіб лікування суб'єкта, що страждає на форму розсіяного склерозу, що включає введення суб'єкту стабільної фармацевтичної композиції, як описано у даному документі, для того, щоб таким чином вилікувати суб'єкта.

Даний винахід також передбачає спосіб для послаблення симптому розсіяного склерозу у суб'єкта, що страждає на форму розсіяного склерозу, що включає введення суб'єкту стабільної фармацевтичної композиції, як описано у даному документі, для того, щоб таким чином полегшити симптом розсіяного склерозу у суб'єкта.

Даний винахід також передбачає застосування стабільної фармацевтичної композиції, як описано у даному документі, для лікування суб'єкта, що страждає на форму розсіяного склерозу.

Даний винахід також передбачає застосування стабільної фармацевтичної композиції, як описано у даному документі, для полегшення симптому розсіяного склерозу у суб'єкта, що страждає на форму розсіяного склерозу.

Що стосується наведених вище варіантів здійснення, кожний варіант здійснення, розкритий в даному документі, забезпечується як застосовний для кожного з інших варіантів здійснення.

Одиниця дозування може включати одну сполуку або суміші цих сполук. Одиниця дозування може бути одержана для пероральних лікарських форм, таких як таблетки, капсули, пігулки, порошки та гранули.

Лаквінімод можна вводити у суміш з придатними фармацевтичними розріджувачами, наповнювачами, допоміжними речовинами або носіями (які у даному документі разом називаються фармацевтично прийнятним носієм), відповідним чином вибраними з урахуванням передбачуваної форми введення та згідно з традиційними фармацевтичними практиками. Одиниця повинна бути у формі, придатній для перорального введення. Лаквінімод можна вводити окремо, але його, як правило, змішують з фармацевтично прийнятним носієм та спільно вводять у формі таблетки або капсули, ліпосоми або як агломерований порошок. Приклади придатних твердих носіїв включають лактозу, сахарозу, желатин та агар.

Капсулу або таблетки можна складати та можна зробити такими, що легко ковтаються або розжовуються; інші тверді форми включають гранули та нефасовані порошки. Таблетки можуть містити придатні зв'язувальні речовини, змашувальні засоби, розріджувачі, засоби для поліпшення розпадання (розпушувачі), барвники, ароматизатори, засоби, що перешкоджають злежуванню, та засоби, що сприяють плавленню. Наприклад, для перорального введення у формі одиниці дозування, яка являє собою таблетку або капсулу, активний компонент лікарського засобу можна поєднувати з призначеним для перорального введення, нетоксичним,

фармацевтично прийнятним, інертним носієм, таким як лактоза, желатин, агар, крохмаль, сахароза, глюкоза, метилцелюлоза, фосфат кальцію, сульфат кальцію, маніт, сорбіт, мікрокристалічна целюлоза та подібне. Придатні зв'язувальні речовини включають крохмаль, желатин, натуральні цукри, такі як глюкоза або бета-лактоза, кукурудзяний крохмаль, натуральні та синтетичні камеді, такі як аравійська камедь, трагакант або альгінат натрію, повідон, карбоксиметилцелюлозу, поліетиленгліколь, воски і подібне. Змащувальні засоби, застосовувані в таких лікарських формах, включають олеат натрію, стеарат натрію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію, стеаринову кислоту, стеарилфумарат натрію, тальк і подібне. Розпушувачі включають без обмеження крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову камедь, кроскармелозу натрію, крохмальгліколят натрію і т. п.

Конкретні приклади методик, фармацевтично прийнятних носіїв та допоміжних речовин, що можуть бути застосовані для складання пероральних лікарських форм за даним винаходом, описані, наприклад, у публікації заявки на патент США № 2005/0192315, у публікаціях міжнародних заявок РСТ №№ WO 2005/074899, WO 2007/047863, та WO/2007/146248, кожна з яких тим самим включена за допомогою посилання у дану заявку.

Загальні методики та композиції для створення лікарських форм, застосованих у даному винаході, описані в наступних літературних джерелах: 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.). Ці літературні джерела включено в дану заявку у всій їх повноті за допомогою посилання.

Терміни

Як застосовується в даному документі, та якщо не зазначене інше, кожний з наступних термінів буде мати визначення, викладене нижче.

Як застосовується в даному документі, "лаквінімод" означає лаквінімод у формі кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль.

"Сіль" являє собою сіль сполук за даним винаходом, які були модифіковані шляхом одержання кислих або основних солей цих сполук. Термін "фармацевтично прийнятна сіль", у цьому відношенні, відноситься до відносно нетоксичних солей приєднання неорганічної та органічної кислоти або основи сполук за даним винаходом. Фармацевтично прийнятна сіль лаквінімоду, як застосовується в даній заявці, включає сіль літію, натрію, калію, магнію, кальцію, марганцю, міді, цинку, алюмінію та заліза. Склади на основі солей лаквінімоду та спосіб їх одержання описані, наприклад, в патенті США №7589208 та РСТ-публікації міжнародної заявки № WO 2005/074899, які цим включено в дану заявку за допомогою посилання.

Як застосовується в даному документі, "засіб для підлугування" застосовується взаємозамінно з терміном "компонент з лужною реакцією" або "лужний засіб" та відноситься до будь-якої фармацевтично прийнятої допоміжної речовини, яка нейтралізує протони у фармацевтичній композиції, в якій її застосовують, та підвищує її рН.

Як застосовується в даному документі, "засіб для зменшення окиснення" відноситься до групи хімічних сполук, яка включає "антиоксидант", "відновлювальний засіб" та "хелатоутворювальний засіб".

Як застосовується в даному документі, "антиоксидант" відноситься до сполуки, вибраної з групи, що включає токоферол, метіонін, глутатіон, токотриєнол, диметилгліцин, бетаїн, бутильований гідроксіанізол, бутильований гідрокситолуол, турмерин, вітамін Е, аскорбілпальмітат, токоферол, мезилат детероксиму, метилпарабен, етилпарабен, бутильований гідроксіанізол, бутильований гідрокситолуол, пропілгалат, метабісульфіт натрію або калію, сульфат натрію або калію, альфа-токоферол або його похідні, аскорбат натрію, едетат динатрію, ВНА (бутильований гідроксіанізол), фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір згаданих сполук та їх суміші.

Термін "антиоксидант", як застосовується в даному документі, також відноситься до флавоноїдів, таких як вибрані з групи кверцетину, морину, нарингеніну та гесперетину, таксифоліну, афзеліну, кверцитрину, мірицитрину, геністеїну, апігеніну та біоханіну А, флавону,

флавопіридолу, ізофлавоноїдів, таких як соєвий ізофлавоноїд, геністеїну, катехинів, таких як чайний катехін галат епігалокатехину, флавонолу, епікатехину, гесперетину, хризину, діосміну, гесперидину, лутеоліну та рутину.

5 Як застосовується в даному документі, "відновлювальний засіб" відноситься до сполуки, вибраної з групи, що включає тіолвімісну сполуку, тіогліцерин, меркаптоетанол, тіогліколь, тіодигліколь, цистеїн, тіоглюкозу, дитіотреїтол (DTT), дитіо-біс-малеїмідоетан (DTME), 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (BHT), дитіоніт натрію, бісульфіт натрію, формамідинметабісульфіт натрію та бісульфіт амонію.

10 Як застосовується в даному документі, "хелатоутворювальний засіб" стосується сполуки, вибраної з групи, що включає пеніциламін, триентин, N, N'-діетилдитіокарбамат (DDC), 2,3,2'-тетраамін (2,3,2'-tet), неocupроїн, N, N,N',N'-тетракіс(2-піридилметил)етилендіамін (TPEN), 1,10-фенантролін (PHE), тетраетиленпентамін, триетилентетраамін та трис(2-карбоксіетил)фосфін (TCER), феріоксамін, CP94, EDTA, дефероксамін В (DFO) у формі метансульфонатної солі (також відомий як мезилат десферіоксаміну В (DFOM)), десферал від Novartis (раніше Ciba-15 Giegy) та апоферитин.

Як застосовується в даному документі, композиція, яка "не містить" хімічну речовину, означає, що композиція містить, якщо це взагалі має місце, кількість хімічної речовини, якої не можна уникнути, хоча хімічна речовина не є частиною складу, та не було підтверджено, що її додали під час здійснення будь-якої частини способу одержання. Наприклад, композиція, яка 20 "не містить" засіб для підлугування, означає, що засіб для підлугування, якщо він присутній взагалі, є мінорним компонентом композиції за вагою. Переважно, якщо композиція "не містить" компонент, композиція містить менше, ніж 0,1 ваг. %, 0,05 ваг. %, 0,02 ваг. % або 0,01 ваг. % компонента.

Як застосовується в даному документі, "приблизно" в контексті числового значення або 25 діапазону означає ± 10 % числового значення або діапазону, що згадується або заявляється.

"Кількість" або "доза" лаквінімоду, виміряна у міліграмах, відноситься до міліграмів лаквінімоду у формі кислоти, присутнього у препараті, незалежно від форми препарату.

Термін "стабільна фармацевтична композиція", що застосовується у даному документі у зв'язку з композицією згідно із даним винаходом, означає композицію, яка зберігає фізичну 30 стабільність/цілісність та/або хімічну стабільність/цілісність активного фармацевтичного інгредієнта впродовж зберігання. Більше того, "стабільна фармацевтична композиція" характеризується рівнем продуктів деградації, що не перевищує 5 % при 40 °C/75 % RH після 6 місяців або 3 % при 55 °C/75 % RH після двох тижнів порівняно з їх рівнем у нульовий момент часу.

35 Як застосовується в даному документі, "лікування" охоплює, наприклад, індукування інгібування, регресію або затримку захворювання, розладу або стану, або полегшення, або послаблення симптому захворювання, розладу або стану. "Полегшення" або "послаблення" стану або статусу, як застосовується у даному документі, буде означати пом'якшення або зменшення симптомів цього стану або статусу. "Інгібування" прогресування захворювання або 40 ускладнення захворювання у суб'єкта, як застосовується у даному документі, означає попередження або зменшення прогресування захворювання та/або ускладнення захворювання у суб'єкта.

Як застосовується у даному документі, "ефективний", що відноситься до кількості, ефективною для досягнення результату, тобто "терапевтично ефективною кількістю", означає 45 кількість компонента, яка є достатньою для одержання бажаного терапевтичного ефекту без надмірних небажаних побічних ефектів (таких як токсичність, подразнення або алергічна реакція) відповідно до обґрунтованого співвідношення користь/ризик у разі застосування згідно з даним розкриттям. Наприклад, кількість, ефективна для лікування суб'єкта, що страждає на форму розсіяного склерозу. Конкретна ефективна кількість буде варіювати залежно від таких 50 факторів, як конкретний стан, лікування якого здійснюють, фізичний стан пацієнта, вид ссавців, лікування якого здійснюють, тривалість лікування, особливості супутньої терапії (якщо вона є) та конкретних застосовуваних складів, а також структури сполук або їх похідних.

"Введення суб'єкту" означає надання, відпускання або застосування лікарських препаратів, лікарських засобів або лікувальних засобів для суб'єкта з метою полегшення, виліковування або 55 послаблення симптомів, асоційованих зі станом, наприклад, патологічним станом.

У контексті даного документа "фармацевтично прийнятним носієм" називається носій або допоміжна речовина, що є придатною для застосування у людей та/або тварин без надмірних небажаних побічних ефектів (таких як токсичність, подразнення або алергічна реакція), сумірних з обґрунтованим співвідношенням користі/ризик. Це може бути фармацевтично прийнятний 60 розчинник, суспендувальний засіб або середовище для доставки суб'єкту сполук за даним

винаходом. "Фармацевтично прийнятний носій" включає "заповнювачі", які заповнюють об'єм таблетки або капсули, що робить практично можливим їх одержання та зручним їх використання споживачем. За рахунок збільшення насипного об'єму заповнювачі роблять можливим одержання кінцевого продукту відповідного об'єму для використання пацієнтом.

"Фармацевтично прийнятний носій" також включає "змасувальні засоби", які попереджують злипання інгредієнтів та прилипання до пуансонів для таблетування або машини для заповнення капсул. Змасувальні засоби також гарантують, що формування та викидання таблеток може відбуватися при низькому терті між твердою речовиною та стінкою матриці.

Слід розуміти, що у випадках, коли для параметра наводиться діапазон значень, усі цілі числа в межах цього діапазону та їх десяті та соті частки також охоплюються даним винаходом. Наприклад, "0,15-0,35 %" включає 0,15 %, 0,16 %, 0,17 % тощо до 0,35 %.

Даний винахід можна краще зрозуміти з урахуванням детального опису експериментів, що наведений нижче, але фахівці в даній галузі техніки легко зрозуміють, що конкретні детально описані експерименти лише ілюструють даний винахід, описаний більш повно у формулі винаходу, наведеної після опису експериментів.

Детальний опис експериментів

Приклад 1: Сумісність лаквінімоду натрію із заповнювачами з додаванням води або без нього

У сек'юритейнерах (банках) з HDPE одержували декілька двокомпонентних сумішей, що містили лаквінімод натрію та заповнювач (маніт або лактозу) з водою або без неї, як представлено у таблиці 1.

Таблиця 1

Сухі та вологі композиції лаквінімоду натрію з заповнювачами

№ партії	Активний матеріал	Допоміжна речовина	Вода
1	Лаквінімод натрію 1	Маніт 300 мг (466,66)	-
2	Лаквінімод натрію 1	Маніт 300 мг (466,66)	+
3	Лаквінімод натрію 1	Моногідрат лактози 160 мг (248,88)	-
4	Лаквінімод натрію 1	Моногідрат лактози 160 мг (248,99)	+

Одержання партій 1 та 3 (сухий) та партій 2 та 4 (вологий)

Сушу суміш одержували шляхом розміщення 4,5 мг лаквінімоду натрію та 2,1 г маніту або 1,12 г моногідрату лактози у пластиковий сек'юритейнер (банка з HDPE). Сек'юритейнери закривали поліпропіленовою кришкою та розміщували у змішувачі V-подібного типу. Потім їх змішували протягом 10 хвилин з утворенням партії 1 та партії 3.

Вологу суміш одержували шляхом розміщення 4,5 мг лаквінімоду натрію та 2,1 г маніту або 1,12 г моногідрату лактози у пластиковий сек'юритейнер (банка з HDPE). Сек'юритейнери закривали поліпропіленовою кришкою та розміщували у V-подібному змішувачі. Потім їх змішували протягом 10 хвилин з утворенням партії 2 та партії 4. Поліпропіленову кришку потім відкривали, та додавали 10 краплин води до кожного сек'юритейнера, та вміст змішували лопаткою для забезпечення змочування порошку. Сек'юритейнери знову закривали поліпропіленовими кришками.

Усі суміші розміщували у камеру для дослідження стабільності при 55 °C на два тижні.

Через два тижні суміші досліджували у аналізі полярних та неполярних IDD. Результати наведено у таблицях 2 та 3.

Таблиця 2

Результати сухих композицій порівняно із вологими композиціями

№ партії	5-HLAQ	MCQ & MCQCA	MCQME	MCQEE	RRT ~0,19	RRT ~0,20	RRT ~0,22	RRT ~1,20	Усього
1	-	-	-	-	-	0,08	0,04	-	0,12
2	<0,05	0,40	<0,02	<0,02	0,11	0,08	0,05	0,24	0,88

Таблиця 3

Результати сухих композицій порівняно із вологими композиціями

№ партії	5-HLAQ	RRT ~0,14	RRT ~0,17	RRT ~0,18	RRT ~0,21	RRT ~0,23~0,81	RRT ~1,17	RRT ~1,50	Усього
3	-	0,01	0,03	0,01	-	-	0,05	0,03	0,13
4	0,05	-	0,09	-	0,09	0,14	-	0,03	0,40

Не було одержано жодних істотних неполярних домішок у всіх композиціях.

5 Згідно із результатами, наведеними у таблиці 2 та таблиці 3, кращі результати стабільності одержували у сухих сумішах (партії 1 та 3) порівняно із вологими сумішами в обох складах.

У вологій суміші лаквінімод натрію–маніт (партія 2) одержували усього 0,88 % полярних IDD, тоді як у сухій суміші (партія 1) одержували усього 0,12 % полярних IDD.

У вологій суміші лаквінімод натрію–лактоза (партія 4) одержували усього 0,40 % полярних IDD, тоді як у сухій суміші (партія 3) одержували усього 0,13 % полярних IDD.

10 Для того щоб оцінити відмінності між сухими та вологими способами виробництва, проводили порівняння між капсулами, одержаними за допомогою способу сухого змішування, та капсулами, одержаними за допомогою вологої грануляції з Pruv® (стеарилфумарат натрію) у якості змащувального засобу. Капсули пакували у пляшки Duma® об'ємом 50 см³ з поліпропіленовою кришкою (2 г силікагелю вкладені у кришку). Композиції сухого складу (партія 15 5) та вологого складу (партія 6) без засобу для підлогування наведені у таблиці 4.

Таблиця 4

Склади, одержані сухим змішуванням та вологою грануляцією

Композиція (мг)	№ партії	
	5	6
Лаквінімод натрію	0,64	0,64
Маніт	300,00	340,00
Pruv®	3,0	3,4
Усього	303,64	344,04

Виробництво партій 5 та 6

Партія 5 (суха)

20 Маніт просіювали через сито із застосуванням сита з розміром отворів 30 меш та вводили з лаквінімодом натрію у змішувач V-подібного типу. Суміш потім змішували протягом 15 хвилин. Змащувальний засіб (Pruv®) просіювали через сито із застосуванням сита з розміром отворів 50 меш, додавали у змішувач V-подібного типу та змішували протягом додаткових 5 хвилин.

25 304 мг кінцевої суміші потім заповнювали у білі непрозорі желатинові капсули розміру 1. Капсули пакували у пляшки Duma® об'ємом 50 см³ з поліпропіленовою кришкою (2 г силікагелю вкладені у кришку).

Капсули розміщували у камері для дослідження стабільності при 40 °C/75 %RH на 3 місяці та тестували у дослідженні розчинення, полярних та неполярних IDD.

Партія 6 (суха)

30 З метою виробництва партії 6 маніт розміщували у змішувач із високим зусиллям зрушення. Лаквінімод натрію розчиняли у очищеній воді та додавали до маніту. Маніт та розчин для грануляції змішували у змішувачі з високим зусиллям зрушення з одержанням бажаного грануляту.

35 Одержаний гранулят висушували у сушарці з псевдозрідженим шаром до одержання втрат при висушуванні (LOD) не більших, ніж 0,5 %. Висушений гранулят розмелювали із застосуванням сита з розміром отворів 0,8 мм. Розмелений гранулят переносили у змішувач V-подібного типу.

40 Змащувальний засіб (PRUV®) просіювали через сито із застосуванням сита з розміром отворів 50 меш, додавали у змішувач V-подібного типу та змішували протягом додаткових 5 хвилин.

344 мг кінцевої суміші потім заповнювали у білі непрозорі желатинові капсули розміру 1. Капсули пакували у пляшки Duma® об'ємом 50 см³ з поліпропіленовою кришкою (2 г силікагелю

вкладені у кришку).

Капсули (партії 5 та 6) розміщували у камеру для дослідження стабільності при умовах прискорених випробувань на 3 місяці. Результати за полярними IDD наведені у таблиці 5.

Таблиця 5:

Партія	Інтервал	MCQ+MCQCA	Будь-які інші домішки при RRT				Сумарні полярні IDD
			~0,15 ~0,17	~0,18 ~0,19	~0,20 ~0,28	~1,29 ~1,42	
5 (суха суміш, Pruv®, Duma®)	T ₀	<0,02					<0,05
	3 М	0,06		0,13	<0,02		0,19
6 (волога грануляція, Pruv®, Duma®)	T ₀	<0,05		<0,05	<0,05	-	<0,05
	2 М	0,26		0,16	<0,05	-	0,42
	3 М	0,48		0,31	0,08	0,05	0,92

Не було одержано жодних істотних неполярних IDD у обох гранулятах. Подібно до наведених вище результатів сумісності через 3 місяці при умовах прискорених випробувань сумарні полярні IDD, одержані у сухій суміші (партія 5), складали 0,19 %, що було краще, ніж сумарні полярні IDD 0,92 %, одержані при вологій грануляції (партія 6).

Приклад 2: Вплив пакування на партії, виготовлені із застосуванням способу вологої грануляції

Проводили порівняння між результатами стабільності, одержуваними при умовах прискорених випробувань для капсул, виготовлених із застосуванням способу вологої грануляції, які пакували у пляшки з HDPE з осушувачем (силікагелем) та без нього (партія 6 порівняно з партією 7). Відповідні склади, що досліджувалися, наведені у таблиці 6.

Таблиця 6

Композиція (мг)	№ партії	
	6 (капсули)	7 (капсули)
Лаквінімод	0,64	0,32
Маніт	340,00	170,0
Pruv®	3,4	1,6
Усього	344,04	171,9

Виробництво партії 6 було описано у прикладі 1.

Виробництво партії 7

Маніт розміщували у змішувач із високим зусиллям зрушення. Лаквінімод натрію розчиняли у очищеній воді та додавали до маніту. Маніт та розчин для грануляції змішували у змішувачі з високим зусиллям зрушення з одержанням бажаного грануляту.

Одержаний гранулят висушували у сушарці з псевдозрідженим шаром до одержання втрат при висушуванні (LOD) не більших, ніж 0,5 %. Висушений гранулят розмелювали із застосуванням сита з розміром отворів 0,8 мм. Розмелений гранулят переносили у змішувач V-подібного типу.

Змашувальний засіб (PRUV®) просіювали через сито із застосуванням сита з розміром отворів 50 меш, додавали у змішувач V-подібного типу та змішували протягом додаткових 5 хвилин.

Кінцеву суміш заповнювали у оранжеві непрозорі тверді желатинові капсули розміру 3 (вага: 171,9 мг/капсула) та капсули пакували у пляшки з HDPE об'ємом 30 см³ з прокладкою, що герметизується термозварюванням, та поліпропіленовою кришкою без силікагелю.

Капсули розміщували у камері для дослідження стабільності при умовах прискорених випробувань на 2 місяці. Результати за полярними IDD наведені у таблиці 7.

Таблиця 7

№ партії	Інтервал	MCQ + MCQCA	Будь-які інші домішки при RRT					Усього
			~0,15 ~0,17	~0,18 ~0,19	~0,20 ~0,29	~1,29 ~1,42	Кожний	
Технічні умови		не більше, ніж 0,5 %	не більше, ніж 0,5 %					не більше, ніж 2,0 %
7 (термозварювання без силікагелю)	T ₀	<0,02	-	-	-	-	-	0,07
	1 M	0,79	-	0,27	0,07	0,13	-	1,26
	2 M	1,74	0,05		0,43			2,22
6 (Duma®)	T ₀	<0,05	-	<0,0 5	<0,0 5	-	-	<0,05
	1 M	0,15	-	0,08	<0,0 5	<0,0 5	-	0,23
	2 M	0,26	-	0,16	<0,0 5	-	-	0,42
	3 M	0,48	-	0,31	0,08	0,05	-	0,92

Не було одержано жодних істотних неполярних IDD у обох конфігураціях упаковки.

- Після 2 місяців при умовах прискорених випробувань високі рівні домішок одержували у пляшках з HDPE без осушувачу (партія 7) при сумарних полярних IDD 2,22 % порівняно із 0,42 % у пляшці Duma® з поліпропіленовою кришкою та 2 г силікагелю, вкладеними у кришку (партія 6).

Приклад 3: Вплив змащувального засобу у сухій суміші

- Виходячи з одержаних результатів сумісності між лаквінімодом та манітом у сухій суміші (партія 1), два різні змащувальні засоби додавали до цієї комбінації без додавання засобу для підлюговування. Суху суміш (партія 5) одержували з лаквінімоду, маніту та Pruv® (стеарилфумарат натрію) та іншу суху суміш (партія 8) одержували з лаквінімоду, маніту та стеарату магнію, як наведено у таблиці 8.

Таблиця 8

Склади сухих сумішей з різними змащувальними засобами

Композиція	№ партії	
	5	8
Лаквінімод	0,64	0,64
Маніт USP/BP	300,00	300,00
Mg стеарат	-	3,0
Pruv®	3,0	-
Усього	303,64	303,64

Виробництво партії 8

- Маніт пропускали через сито з розміром отворів 30 меш та потім змішували з лаквінімодом у у-подібному конусному змішувачі протягом 15 хвилин. Змащувальний засіб (Pruv®/стеарат магнію) пропускали через сито з розміром отворів 50 меш та додавали до суміші лаквінімоду з манітом, потім продовжували змішування протягом 5 хвилин.

Суміш заповнювали у білі непрозорі желатинові капсули розміру 1 (вага: 303,64 мг/капсула). Капсули пакували у пляшки Duma® об'ємом 50 см³ з поліпропіленовою кришкою (2 г силікагелю вкладені у кришку).

- Капсули розміщували у камері для досліджування стабільності при 40 °C/75 %RH на 6 місяців та тестували у дослідженні розчинення, полярних та неполярних IDD. Результати наведені у таблиці 9 (полярні IDD (%) при 40 °C/75 %RH).

Таблиця 9

Вплив різних змащувальних засобів

№ партії	Інтервал	MCQ + MCQCA	Будь-які інші домішки при RRT				Усього Полярні IDD	DIS 30 хв.	Вода
			~0,15 ~0,17	~0,18 ~0,19	~0,20 ~0,28	~1,29 ~1,42			
5 (Pruv® Duma®)	T ₀	<0,02					<0,05	93	0,08
	3 М	0,06		0,13	<0,02		0,19	95	0,04
	6 М	0,25		0,51	0,15		0,91	96	0,05
8 (стеарат магнію, Duma®)	T ₀	<0,03					<0,05	97	0,08
	3 М	<0,03		<0,02	<0,02		<0,05	99	0,05
	6 М	<0,03		0,05			<0,05	99	0,06

Не було одержано жодних істотних неполярних домішок у обох складах.

- Після 6 місяців при умовах прискорених випробувань низький рівень домішок (сумарні полярні IDD: <0,05 %) одержували у капсулах зі стеаратом магнію у якості змащувального засобу (партія 8). У капсул з Pruv® у якості змащувального засобу (партія 5), рівень домішок був вищим, ніж у капсул зі стеаратом магнію (сумарні полярні IDD: 0,91 %), але результати все ще залишались у межах технічних умов (не більше, ніж 2 %). Сума одержаних MCQ+MCQCA складала 0,25 %, що все ще залишалось у межах технічних умов (не більше, ніж 0,5 %).

- Приклад 4: Складання таблеток із застосуванням різних заповнювачів

- Одержували дві сухі суміші та таблетки пресували. Перша суміш (партія 9) являла собою комбінацію лаквінімоду та маніту Partek M200 у якості заповнювача, та друга суміш (партія 10) являла собою комбінацію лаквінімоду та лактози, висушеної розпиленням, у якості заповнювача. У обох сумішах стеарат магнію використовували у якості змащувального засобу. Дві суміші без засобу для підлугування наведені у таблиці 10.

Таблиця 10

Склади таблеток із різними заповнювачами

Композиція	№ партії	
	9 (таблетки)	10 (таблетки)
Лаквінімод	0,64	0,64
Маніт (Partek M200 у таблетках)	300,36	-
Лактоза SD	-	300,36
Стеарат магнію	3,00	1,50
Усього	304,00	302,50

Виробництво партій 9 та 10

- Маніт Partek або лактозу, висушену розпиленням, та лаквінімод натрію змішували у Y-подібному конусному змішувачі протягом 10 хвилин. Стеарат магнію пропускали через сито з розміром отворів 50 меш та додавали до Y-подібного конусного змішувача та продовжували змішування протягом 5 хвилин. Таблетки пресували за допомогою машини для пресування Svias. Таблетки пакували у пляшки Duma® з HDPE об'ємом 50 см³ з поліпропіленовою кришкою (2 г силікагелю, вкладені у кришку) та розміщували у камері для дослідження стабільності при 40 °C/75 %RH на 6 місяців. Результати наведені у таблиці 11 (полярні IDD (%) при 40 °C/75 %RH).

Таблиця 11

Вплив різних заповнювачів при складанні таблеток

№ партії	Інтервал	MCQ + MCQCA	Будь-які інші домішки при RRT					Усього
			~0,15 ~0,17	~0,18 ~0,19	~0,20 ~0,29	~1,29 ~1,42	Кожний	
Технічні умови		не більше, ніж 0,5 %	не більше, ніж 0,5 %					не більше, ніж 2,0 %
9 (маніт, Duma®)	T ₀	<0,03	-	-	-	-	<0,02	<0,05
	3 М	<0,03	-	-	-	-	<0,02	<0,05
	6 М	<0,03	-	-	-	-	<0,02	<0,05
10 (лактоза, Duma®)	T ₀	<0,03	-	-	-	-	-	<0,1
	3 М	0,07	-	-	-	-	-	0,07
	6 М	0,18		0,05	0,07			0,3

Не було одержано жодних істотних неполярних IDD.

- Результати, одержані після 6 місяців, були задовільними в обох складах: сумарні полярні
5 IDD у таблетках з манітом складали <0,05 % та 0,3 % у таблетках із лактозою.

Приклад 5: Порівняння між капсулами та таблетками без засобу для підлугування

Партії 8 та 9 виробляли згідно із раніше описаною процедурою для порівняння капсул та
10 таблеток без засобу для підлугування. Дві суміші без засобу для підлугування наведені у
таблиці 12.

Таблиця 12

Композиція капсул та таблеток

Композиція	№ партії	
	8 (капсули)	9 (таблетки)
Лаквінімод	0,64	0,64
Маніт (Partek M200 у таблетках)	300,00	300,36
Стеарат магнію	3,0	3,00
Усього	303,64	304,00

Порівняння між капсулами та таблетками, складеними з сухої суміші лаквінімоду натрію,
15 маніту та стеарату магнію в якості змащувального засобу (без засобу для підлугування)
давало гарні результати в обох складах (таблиця 13; полярні IDD (%) при 40 °C/75 %RH).

Таблиця 13

Капсули порівняно із таблетками

№ партії	Інтервал	MCQ + MCQCA	Будь-які інші домішки при RRT					Усього
			~0,15 ~0,17	~0,18 ~0,19	~0,20 ~0,28	~1,29 ~1,42	Кожний	
Технічні умови		не більше, ніж 0,5 %	не більше, ніж 0,5 %					не більше, ніж 2,0 %
8 (капсули, суха суміш)	T ₀	<0,03						<0,05
	3 М	<0,03		<0,02	<0,02			<0,05
	6 М	<0,03		0,05				<0,05
9 (таблетки, суха суміш)	T ₀	<0,03					<0,02	<0,05
	3 М	<0,03					<0,02	<0,05
	6 М	<0,03					<0,02	<0,05

Було показано, що у партіях 8 та 9, які пакували у пляшки DUMA® (що містили 2 г
осушувача) та які не містили засіб для підлугування, при умовах прискорених випробувань

- протягом періоду до 6 місяців не утворювалось жодних домішок. Дві додаткових партії (партії 16 та 17) виробляли для оцінки впливу розпушувача (кроскармелози натрію) на швидкість розчинення таблеток. Досліджували стабільність партій при 55°C/75 % RH та при умовах прискорених випробувань. Партії виробляли із застосуванням способу сухої грануляції з розмелюванням. Обидві партії потім пакували у LOG пляшки об'ємом 60 мл з 1 г силікагелю або без нього (партії 16A; 16B; 17A; 17B) описані у таблиці 14.

Таблиця 14

Склад без засобу для підлюговування, з розпушувачем або без нього та з осушувачем або без нього

Композиція	Номер партії			
	16A	16B	17A	17B
Маніт	+	+	+	+
Лаквінімод натрію	+	+	+	+
Стеарат магнію	+	+	+	+
Кроскармелоза натрію (Ac-Di-Sol)	-	-	+	+
Силікагель 1 г	+	-	+	-

- Результати дослідження стабільності цих партій при 55°C/75 % RH та 40°C/75 % RH протягом періоду до 1 місяця не показували значного зростання кількості домішок. Було показано, що присутність 1 г осушувача мала гарний вплив на стабільність шляхом зниження рівня домішок (таблиця 15; полярних IDD (%) при 55°C/75 % RH та при 40°C/75 % RH). Результати розчинення для обох партій показували, що задовільного розчинення можна досягти навіть без розпушувача.

Таблиця 15

Дослідження стабільності та вмісту домішок з 1 г осушувача (A) або без нього (B).

Партія	Компонент	Момент часу 0	1-тиждень (55 °C/75 %RH)	2-тижня (55 °C/75 %RH)	2-тижня (40 °C/75 %RH)	1-місяць (55 °C/75 %RH)	1-місяць (40 °C/75 %RH)
16A	Середнє аналізі (%) ^B	99	98	97	99	97	96
	Домішки (усього)		0,22 %	0,30 %	0,11 %	0,31 %	<0,05 %
	Вода (%)	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Розчинення (15 хв.)	99	100	99	99	99	99
16B	Середнє аналізі (%) ^B	99	98	96	99	96	97
	Домішки (усього)		0,49 %	0,49 %	<0,05 %	0,61 %	0,08 %
	Вода (%)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1
	Розчинення (15 хв.)	99		97	101	99	100
17A	Середнє аналізі (%) ^B	100	99	97	100	96	98
	Домішки (усього)		0,28 %	0,47 %	<0,05 %	0,73 %	<0,05 %
	Вода (%)	0,3	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2
	Розчинення (15 хв.)	100	99	102	102	99	100

Продовження таблиці 15

Партія	Компонент	Момент часу 0	1-тиждень (55 °C/75 %RH)	2-тижня (55 °C/75 %RH)	2-тижня (40 °C/75 %RH)	1-місяць (55 °C/75 %RH)	1-місяць (40 °C/75 %RH)
17В	Середнє аналізі (%)	100	99	94	100		97
	Домішки (усього)		0,70 %	2,53 %	<0,05 %		<0,05 %
	Вода (%)	0,3	0,3	0,3	0,2		0,3
	Розчинення (15 хв.)	100	100	100	99		101

Приклад 6: Дослідження загальної сумісності допоміжних речовин

- Проводили дослідження сумісності декількох допоміжних речовин. Внаслідок того факту, що лікарська форма таблетки може потребувати різних допоміжних речовин або сортів порівняно із капсулами, проводили додаткове дослідження сумісності допоміжних речовин. Різні допоміжні речовини вибирали для цього дослідження таким чином, щоб вони були здатні забезпечувати підтримку вологих та сухих способів. У таблиці 16 показано усі матеріали, які оцінювали впродовж дослідження сумісності допоміжних речовин.

Таблиця 16

Перелік допоміжних речовин для дослідження сумісності

Матеріал	Співвідношення допоміжна речовина:API	Матеріал/сорт	Головна функція
Ізомальт	100:1	GalenIQ 801	Заповнювач
Прежелатинізований крохмаль	100:1	Крохмаль 1500	Багатофункціональний компонент
Лактоза-крохмаль	100:1	StarLac	Заповнювач
Мальтодекстрин	100:1	Lycatab DSH	Багатофункціональний компонент
Безводна лактоза	100:1	Supertab 21AN	Заповнювач
Гідроксипропілцелюлоза	8:1	Klucel EXF	Суха зв'язувальна речовина
Гідроксипропілметилцелюлоза	8:1	Methocel Premium E5	Волога зв'язувальна речовина
PVP/VA 64	8:1	Kollidon VA64	Волога зв'язувальна речовина
Кросповидон	10:1	Kollidon CL	Розпушувач
Крохмальгліколят натрію	10:1	Explotab	Розпушувач
Карбонат натрію	8:1	Merck Darmstadt	Модифікатор pH
Дигідрат цитрату натрію	15:1	Merck Darmstadt	Модифікатор pH
Оксид магнію	8:1	Merck Darmstadt	Модифікатор pH
Стеарат магнію	3:1	Mallinckrodt	Змащувальний засіб

Усі допоміжні засоби змішували з API у співвідношеннях, які рекомендовано застосовувати у типовому складі, з додаванням води або без нього та розміщували при 55°C/75 % RH на період до 4 тижнів. Окрім того, 2 можливі склади з заповнювачем, зв'язувальною речовиною, розпушувачем, API та змащувальним засобом пресували у таблетки та розміщували у таких же умовах.

Усі партії виробляли із застосуванням допоміжних речовин, що оцінювались у попередньому або у поточному дослідженні сумісності, які наведені у таблицях 17 та 18, та варіювали за відсотковим співвідношенням кожної допоміжної речовини та параметрами способу.

Таблиця 17

Можливі допоміжні речовини та їх відсоткове співвідношення у складі

Хімічна назва	Сорт	Функція	Відсоткове співвідношення
Ізомальт	GalenIQ 721	Заповнювач/розріджувач	0, 50, 100
Піддані спільній обробці лактоза/крохмаль	StarLac	Заповнювач/розріджувач	0, 50, 100
Кроскармелоза натрію	AC-DI-SOL	Розпушувач	5
Стеарат магнію	LIGAMED MF-2-V	Змашувальний засіб	1

Таблиця 18

Можливі допоміжні речовини та їх відсоткове співвідношення у складі

Хімічна назва	Сорт	Функція	Відсоткове співвідношення
Ізомальт	GalenIQ 801	Заповнювач/розріджувач	0, 50, 100
Маніт	Pearlitol 200SD	Заповнювач/розріджувач	0, 50, 100
Кроскармелоза натрію	AC-DI-SOL	Розпушувач	5
Мальтодекстрин	Lycatab DSH	Волога зв'язувальна речовина	10
Безводний карбонат натрію	Merck EMPROVE Ph.Eur, BP, NF	Засіб для підлюговування	0, 2,5, 5
Оксид магнію - важкий	Merck EMPROVE Ph.Eur, BP, NF	Засіб для підлюговування	0, 2,5, 5
Стеарат магнію	LIGAMED MF-2-V	Змашувальний засіб	1

Усього 21 партію виробляли на цій стадії, які ділили на 4 способи для оцінювання з наступних:

- (1) сухе змішування із високим зусиллям зрушення - 6 партій;
- (2) змішування у ємності з певною геометрією - 5 партій;
- (3) волога грануляція із високим зусиллям зрушення - 4 партії;
- (4) грануляція з верхнім розпиленням - 6 партій.

Результати, одержані з партій, які одержували сухими та вологими способами та які не містили засіб для підлюговування, при 55°C/75 % RH, показували значне зменшення при аналізі та за рівнем домішок (таблиця 19 - полярні IDD) порівняно із партією 16A (таблиця 14 та таблиця 15, складена з манітом у якості заповнювача та без засобу для підлюговування) при тих же умовах.

Таблица 19

Стабільність різноманітних складів при пришвидшених умовах

№ партії	Склад	Зовнішній вигляд після 2 тижнів		Вміст води (тільки з інформаційною метою) (%)		Аналіз (95-105 %) (%)		Сумарні домішки (не більше, ніж 2,0 %) (%)	Розчинення (не менше, ніж 85 % через 30 хв.) (%)	
		55/75	40/75	T=0	T=2 тижня	T=0	T=2 тижня	T=2 тижня	30 хв.	∞
11	Суша суміш, 50/50 ізомальт/Starlac	Білий	Білий	3,8	4,2	101	89	3,1	86	86
12	Суша суміш, ізомальт	Білий	Білий	2,6	2,8	95	77	6,7	75	75
13	Суша суміш, Starlac	Зміна кольору на злегка коричневий на деяких таблетках	Білий	5,2	5,2	97	93	1,6	92	92
14	Грануляція з верхнім розпиленням, 50/50 ізомальт/маніт, без засобу для підлюговування	Білий	Білий	2,3	2,5	95	83	5,6	79	80
15	Суша суміш, ізомальт/маніт	Білий	Білий	5,5	5,5	95	Не завершено	5,5	88	89

Джерела інформації:

1. РСТ публікація міжнародної заявки № WO 2005/074899, опублікованої 18 серпня 2005 року (ACTIVE BIOTECH AB).
2. РСТ публікація міжнародної заявки № WO 2007/047863, опублікованої 26 квітня 2007 року (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.).
3. РСТ публікація міжнародної заявки № WO/2007/146248, опублікованої 21 грудня 2007 року (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.).
4. Polman et al., (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS", *Neurology*. 64:987-991.
5. Sandberg-Wollheim et al., (2005) "48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients", *Mult Scler*. 11:S154.
6. Публікація заявки на патент США № 2005/0192315, опублікованої 1 вересня 2005 року (Jansson et al.).
7. Патент США № 6077851, виданий 20 липня 2000 року Anders Björk et al.
8. Патент США № 6875869, виданий 5 квітня 2005 року Karl Jansson.
9. Патент США № 7589208, виданий 15 вересня 2009 року Jansson et al.
10. Патент США № 7884208, виданий 8 лютого 2011 року Anton Frenkel et al.
11. Патент США № 7989473, виданий 2 серпня 2011 року Shulamit Patashnik et al.
12. Патент США № 8178127, виданий 15 травня 2012 року Muhammad Safadi et al.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Стабільна фармацевтична композиція, яка містить:
 - а) терапевтично ефективну кількість лаквінімоду,
 - б) ефективну кількість заповнювача та
 - в) ефективну кількість змащувального засобу,
 причому стабільна фармацевтична композиція не містить засіб для підлюговування та не містить засіб для зменшення окиснення.

2. Стабільна фармацевтична композиція за п. 1, де:

а) стабільна фармацевтична композиція знаходиться у твердій формі, переважно у формі таблетки або капсули, та/або

б) i) не містить розпушувач, та/або ii) не містить кроскармелозу натрію, та/або

5 с) вміст води у стабільній фармацевтичній композиції складає не більше ніж 4 %, переважно стабільна фармацевтична композиція містить менше ніж 1,5 ваг. % H_2O або менше ніж 0,5 ваг. % H_2O , та/або

д) загальна кількість неполярних домішок у стабільній фармацевтичній композиції складає менше ніж 0,5 ваг. % відносно кількості лаквінімоду, та/або

10 е) 10 % або більше від загальної кількості за об'ємом твердих частинок лаквінімоду мають розмір більше ніж 40 мікронів, та/або де 50 % або більше від загальної кількості за об'ємом твердих частинок лаквінімоду мають розмір більше ніж 15 мікронів.

3. Стабільна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-2, де заповнювач та/або змащувальний засіб, та/або лаквінімод присутній у композиції у формі твердих частинок.

15 4. Стабільна фармацевтична композиція за п. 3, де заповнювач являє собою лактозу, моногідрат лактози, крохмаль, ізомальт, маніт, крохмальгліколят натрію, сорбіт, лактозу, висушену розпиленням, безводну лактозу або їх комбінацію, та/або змащувальний засіб являє собою стеарат магнію або стеарилфумарат натрію.

20 5. Стабільна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-4, де лаквінімод являє собою фармацевтично прийнятну сіль лаквінімоду, причому фармацевтично прийнятна сіль являє собою літєву сіль, натрієву сіль або кальцієву сіль.

6. Стабільна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-5, де терапевтично ефективна кількість лаквінімоду складає 0,25-1,5 мг, переважно 0,5, 0,6, або 1,0 мг.

25 7. Стабільна фармацевтична композиція за п. 6, де терапевтично ефективна кількість лаквінімоду складає 0,6 мг.

8. Стабільна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-7, де змащувальний засіб складає від 0,5 до 2,0 % від загальної ваги стабільної фармацевтичної композиції, та/або заповнювач складає від 89,0 до 99,5 % від загальної ваги стабільної фармацевтичної композиції.

30 9. Стабільна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-8, яка, по суті, складається з лаквінімоду натрію, маніту та стеарату магнію.

10. Стабільна фармацевтична композиція за п. 9, яка містить у перерахунку на загальну вагу фармацевтичної композиції а) 0,21-0,35 % фармацевтично прийнятої солі лаквінімоду, 89,0-99,5 % маніту та 0,5-2,0 % стеарату магнію, або б) 0,15-0,35 % фармацевтично прийнятої солі лаквінімоду, 97,65-99,5 % маніту та 0,5-2,0 % стеарату магнію, або с) приблизно 0,21 % лаквінімоду натрію, приблизно 98,80 % маніту та приблизно 0,99 % стеарату магнію, або d) 0,21 % лаквінімоду натрію, 98,80 % маніту та 0,99 % стеарату магнію, або e) приблизно 0,64 мг лаквінімоду натрію, приблизно 300 мг маніту та приблизно 3,0 мг стеарату магнію, або f) 0,64 мг лаквінімоду натрію, 300 мг маніту та 3,0 мг стеарату магнію, або g) приблизно 0,19 % лаквінімоду натрію, приблизно 98,94 % маніту та приблизно 0,87 % стеарату магнію, або h) 0,19 % лаквінімоду натрію, 98,94 % маніту та 0,87 % стеарату магнію.

45 11. Спосіб одержання стабільної фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість лаквінімоду, ефективну кількість заповнювача та ефективну кількість змащувального засобу, причому фармацевтична композиція не містить засіб для підлугування та не містить засіб для зменшення окиснення, при цьому зазначений спосіб включає:

а) одержання лаквінімоду, змащувального засобу та заповнювача;

б) змішування лаквінімоду, змащувального засобу та заповнювача з етапу а) з одержанням сухої суміші, що не містить засіб для підлугування та не містить засіб для зменшення окиснення; та

50 с) пресування сухої суміші з етапу б) з утворенням таблетки.

12. Спосіб за п. 11, який включає пропускання змащувального засобу та/або заповнювача через сито перед етапом б).

13. Спосіб одержання стабільної фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість лаквінімоду, ефективну кількість заповнювача та ефективну кількість змащувального засобу, причому фармацевтична композиція не містить засіб для підлугування та не містить засіб для зменшення окиснення, при цьому зазначений спосіб включає:

а) одержання лаквінімоду, змащувального засобу та заповнювача;

б) додавання заповнювача до змішувача;

60 с) розчинення лаквінімоду у воді з утворенням розчину лаквінімоду;

- d) додавання розчину лаквінімоду з етапу c) до змішувача з етапу b);
 e) змішування розчину лаквінімоду та маніту з утворенням грануляту;
 f) висушування грануляту з етапу e) з утворенням висушеного грануляту;
 g) просіювання висушеного грануляту з етапу f);
 5 h) розмелювання грануляту, одержаного у результаті етапу g), з утворенням розмеленого грануляту;
 i) додавання змащувального засобу до розмеленого грануляту з етапу h) з утворенням суміші;
 j) перемішування суміші з етапу i) у змішувачі з одержанням сухої суміші, що не містить засіб для підлугування та не містить засіб для зменшення окиснення; та
 10 k) заповнення капсули сухою сумішшю з етапу j) або пресування сухої суміші з етапу j) з утворенням таблетки.
 14. Спосіб за п. 13, який включає пропускання змащувального засобу та/або заповнювача через сито перед етапом i).
 15. Стабільна фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість лаквінімоду, ефективну кількість заповнювача та ефективну кількість змащувального засобу, причому фармацевтична композиція не містить засіб для підлугування та не містить засіб для зменшення окиснення, при цьому вона одержана за допомогою способу за будь-яким із пп. 11-14.
 16. Герметична упаковка, яка містить стабільну фармацевтичну композицію за будь-яким із пп. 1-10 або п. 15, причому зазначена герметична упаковка виконана з можливістю після зберігання при 40 °C та при відносній вологості 75 % протягом 2 місяців містити менше ніж 0,5 ваг. % деграданту лаквінімоду.
 17. Герметична упаковка за п. 16, яка додатково містить осушувач, причому переважно осушувач являє собою силікагель.
 25 18. Герметична упаковка, яка містить стабільну фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість лаквінімоду, ефективну кількість заповнювача та ефективну кількість змащувального засобу, причому фармацевтична композиція не містить засіб для підлугування та не містить засіб для зменшення окиснення, та причому герметична упаковка виконана з можливістю мати вологопроникність не більше ніж 9,2 мг/день на літр.
 30 19. Спосіб лікування суб'єкта, що страждає на форму розсіяного склерозу, який включає введення суб'єкту стабільної фармацевтичної композиції за будь-яким із пп. 1-10 для лікування таким чином суб'єкта.
 20. Спосіб послаблення симптому розсіяного склерозу у суб'єкта, що страждає на форму розсіяного склерозу, який включає введення суб'єкту стабільної фармацевтичної композиції за
 35 будь-яким із пп. 1-10 для послаблення таким чином симптому розсіяного склерозу у суб'єкта.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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

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