



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 115342

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/46 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

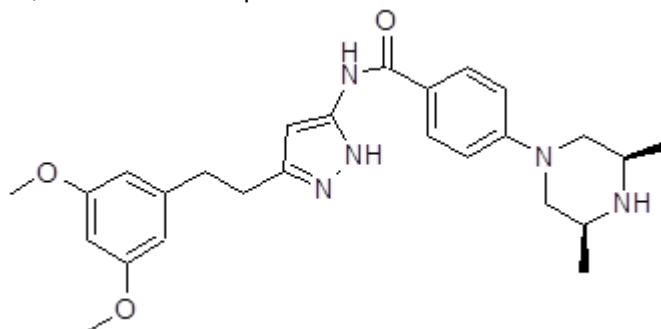
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 06048	(72) Винахідник(и):	Бейкер Ноель Елан Велдон (GB), Містрай Алпеш (GB)
(22) Дата подання заявки:	19.12.2013	(73) Власник(и):	АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE-151 85 Södertälje, Sweden (SE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.10.2017	(74) Представник:	Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/740,520	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2008/153812 A1; 26.06.2008 WO 2012/052757 A1; 26.04.2012
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	21.12.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.12.2015, Бюл.№ 23		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.10.2017, Бюл.№ 20		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/GB2013/053356, 19.12.2013		

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ N-[5-[2-(3,5-ДИМЕТОКСИФЕНІЛ)ЕТИЛ]-2Н-ПІРАЗОЛ-3-ІЛ]-4-[(3R,5S)-3,5-ДИМЕТИЛПІПЕРАЗИН-1-ІЛ]БЕНЗАМІД

(57) Реферат:

Винаходом передбачено фармацевтичні композиції, що містять, як тут визначено, сполуку Формули (I) та певну кількість лужної шипучої речовини, достатню для забезпечення задовільного розчинення in vitro; та додатково містять один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів; та способи їх отримання.

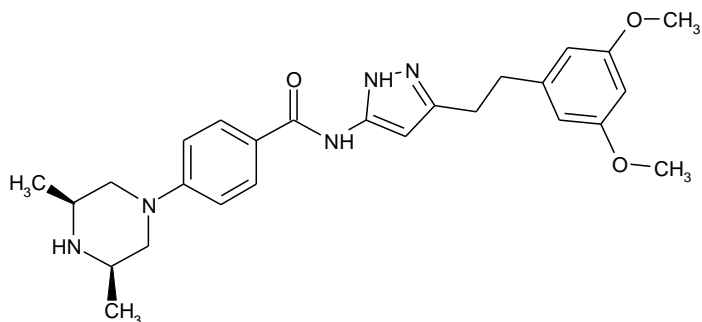


UA 115342 C2

Винахід стосується до хімічної технології виготовлення фармацевтичних композицій, та винахід взагалі стосується композицій сполук, які містять підвищений відсоток вмісту активного інгредієнта. У бажаному аспекті винаходом передбачено композиції, що містить N-[5-[2-(3,5-диметоксифеніл)етил]-2Н-піразол-3-іл]-4-[(3R, 5S)-3,5-диметилпіперазин-1-іл]бензамід (Сполука I), які виявляють задовільну технологічність, стійкість та здатність до розчинення *in vitro*. Композиції за винаходом також корисні у лікуванні раку.

У виробництві фармацевтичних композицій для перорального застосування для лікарського засобу може бути бажаним, щоб лікарський засіб швидко розчинявся одразу після введення. Однак, відомо, що певні фізико-хімічні властивості лікарського засобу, як-то його розмір частинок, змочування або розчинність можуть призвести до незадовільного та/або мінливого розчинення фармацевтичної композиції або до появи композиції, яка буде мати незадовільну та/або мінливу біодоступність. Такі композиції можуть бути неприйнятними для застосування пацієнтами.

Сполуку I (нижче) наведено у Міжнародній патентній публікації WO2008/075068.



Сполука I

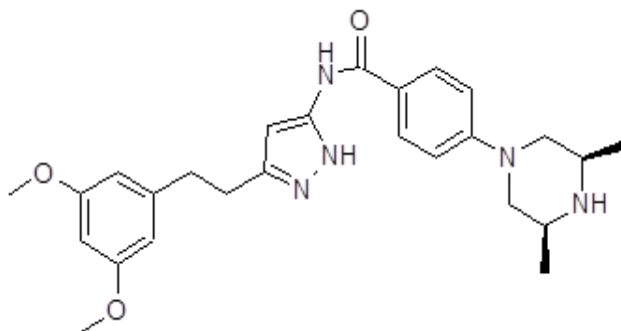
для застосування у лікуванні раку.

У виданні Javaid et al (J. Pharm. Sci. 61 (9) 1972 pp 1370-1373) розглянуто дію різних класів буферних агентів на розчинення аспірину композицій у таблетках.

На цей час Сполуку I застосовують у клінічних дослідженнях для лікування раку, зокрема злоякісних захворювань легень, молочної залози, шлунку та сечового міхура. Вживання цього препарату здійснюють у вигляді перорального введення таблеток, які містять 20 мг та 100 мг активного компоненту, та мають задовільну розчинність в межах фізіологічних значень pH. Однак виробничий процес для отримання клінічних партій не може бути застосовано у промисловому масштабі через велику кількість випадків плівкоутворення, які не можуть бути усунені загальноприйнятими засобами. Отже існує потреба у нових фармацевтичних композиціях Сполуки I, які зможуть принаймні частково вирішити вищезазначені проблеми.

Цей винахід головним чином стосується композицій сполук з покращеною технологічністю, зокрема композицій, які містять лужний шипучий наповнювач та які мають задовільну розчинність у межах фізіологічних значень pH.

Сполуку Формули (I) (далі позначено, як "Формула (I)") наведено нижче:



Формула (I)

Сполука Формули (I) є основою та демонструє залежну від pH розчинність, тобто розчинність у модельованій шлунковій рідині (pH1,2), яка дорівнює приблизно 5 мг/мл

("слаборозчинний" за визначенням Фармакопеї США / Національний Формуляр, USP35-NF30) та зменшується у стимульованій голодуванні рідині кишечника (pH 6,5) до приблизно 0,25 мг/мл ("дуже слаборозчинний" за визначенням Фармакопеї США). Крім того, спостерігали, що Сполука Формули (I) може утворювати в'язкий матеріал з низьким значенням pH, який має ефект зменшення швидкості розчинення цього лікарського засобу. Для досягнення прийнятної швидкості та обсягу розчинення у межах фізіологічних значень pH були отримані пілотні клінічні композиції з застосуванням умов, розроблених для отримання дрібних гранул, які під час ущільнення в таблетку будуть швидко розсіюватися після введення пацієнту. Хоча цей підхід призвів до поліпшення показників розчинення, протягом виробництва були спостережені проблеми, пов'язані з "плівкоутворенням". Крім того, також було спостережено, що застосування загальноприйнятих мастил, як-то стеарату магнію та стеарилфумарату натрію призводить до хімічного руйнування, в тому числі до утворення забруднення та/або комплексоутворення.

Неочікувано було відкрито, що лужні шипучі наповнювачі ефективно впливають на збільшення швидкості та обсягу розчинення при низькому pH, незважаючи на зменшення розчинності у лужному середовищі, та зменшують проблеми, пов'язані з "плівкоутворенням". Наступним неочікуваним відкриттям було те, що застосування альтернативного типу мастила, гліцеролу дибегенату, виявилось ефективним у послабленні хімічного руйнування.

Зокрема винахід принаймні частково стосується неочікуваного результату застосування у композиції лужного шипучого наповнювача за Формулою (I), що дозволяє налагодити виробництво таблеток з покращеною технологічністю та/або з задовільною розчинністю у межах фізіологічних значень pH, та принаймні частково стосується неочікуваного відкриття того, що альтернативне мастило дозволяє налагодити виробництво таблеток з покращеною стійкістю.

У додатковому аспекті винаходом передбачено застосування у композиції лужного шипучого наповнювача зі сполукою Формули (I), що дозволяє налагодити виробництво таблеток з покращеною технологічністю та/або з задовільною розчинністю у межах фізіологічних значень pH.

У додатковому аспекті винаходом передбачено застосування у композиції карбонату магнію зі сполукою Формули (I), що дозволяє налагодити виробництво таблеток з покращеною технологічністю та/або з задовільною розчинністю у межах фізіологічних значень pH.

У додатковому аспекті винаходом передбачено застосування у композиції карбонату кальцію зі сполукою Формули (I), що дозволяє налагодити виробництво таблеток з покращеною технологічністю та/або з задовільною розчинністю у межах фізіологічних значень pH.

У додатковому аспекті винаходом передбачено застосування у композиції бікарбонату натрію зі сполукою Формули (I), що дозволяє налагодити виробництво таблеток з покращеною технологічністю та/або з задовільною розчинністю у межах фізіологічних значень pH.

У додатковому аспекті винаходом передбачено застосування у композиції альтернативного мастила зі сполукою Формули (I), що дозволяє налагодити виробництво таблеток з покращеною стійкістю.

У додатковому аспекті винаходом передбачено застосування у композиції гліцеролу дибегенату зі сполукою Формули (I), що дозволяє налагодити виробництво таблеток з покращеною стійкістю.

У додатковому аспекті винаходу передбачено фармацевтичну композицію, яка містить більше 10 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні та певну кількість лужного шипучого наповнювача, достатню для забезпечення задовільного розчинення *in vitro*, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

У іншому аспекті винаходу передбачено фармацевтичну композицію у одиничній лікарській формі, яка містить 10-200 мг сполуки Формули (I) (наприклад 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг або 200 мг) та певну кількість лужного шипучого наповнювача, якої буде достатньо для забезпечення задовільного розчинення *in vitro*, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів. Для уникнення сумніву, кожне з наведених попередніх цілих чисел є окремим та незалежним аспектом винаходу.

У іншому аспекті винаходу одинична лікарська форма фармацевтичної композиції містить приблизно 10-160 мг сполуки Формули (I).

У іншому аспекті винаходу одинична лікарська форма фармацевтичної композиції містить приблизно 10-140 мг сполуки Формули (I).

У додатковому аспекті одинична лікарська форма фармацевтичної композиції містить приблизно 10-130 мг сполуки Формули (I).

У додатковому аспекті одинична лікарська форма фармацевтичної композиції містить приблизно 15-110 мг сполуки Формули (I).

У особливому аспекті винаходу одинична лікарська форма фармацевтичної композиції містить 20 ± 1 мг сполуки Формули (I).

5 У додатковому особливому аспекті винаходу одинична лікарська форма фармацевтичної композиції містить 80 ± 4 мг сполуки Формули (I).

У додатковому особливому аспекті винаходу одинична лікарська форма фармацевтичної композиції містить 100 ± 5 мг сполуки Формули (I).

10 У додатковому особливому аспекті винаходу, одинична лікарська форма фармацевтичної композиції містить 160 ± 8 мг сполуки Формули (I).

У додатковому особливому аспекті винаходу одинична лікарська форма фармацевтичної композиції містить 200 ± 10 мг сполуки Формули (I).

У іншому аспекті винаходу фармацевтична композиція містить 10-60 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

15 У додатковому аспекті фармацевтична композиція містить 15-50 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

У додатковому аспекті фармацевтична композиція містить 15-45 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

20 У додатковому аспекті фармацевтична композиція містить 15-40 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

У додатковому аспекті фармацевтична композиція містить 15-25 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

У іншому аспекті винаходу фармацевтична композиція містить приблизно 20 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

25 У іншому аспекті винаходу фармацевтична композиція містить $21,33 \pm 5$ % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

У додатковому аспекті фармацевтична композиція містить 20,26-22,40 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

30 У додатковому аспекті винаходу фармацевтична композиція містить 1-50 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні

У додатковому аспекті винаходу фармацевтична композиція містить 1-40 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні.

У додатковому аспекті фармацевтична композиція містить 10-30 % лужних шипучих наповнювачів у масовому відношенні.

35 У додатковому аспекті фармацевтична композиція містить приблизно 20 % лужних шипучих наповнювачів у масовому відношенні.

У додатковому аспекті фармацевтична композиція містить 15-20 % лужних шипучих наповнювачів у масовому відношенні.

40 У додатковому аспекті винаходу фармацевтична композиція містить менше або 6 % загальноприйнятого мастила у масовому відношенні.

Альтернативним чином, застосування альтернативного типу мастила може покращити стійкість.

У додатковому аспекті винаходу фармацевтична композиція містить менше або 5 % альтернативного мастила у масовому відношенні.

45 У додатковому аспекті винаходу фармацевтична композиція містить менше або 4 % альтернативного мастила у масовому відношенні.

У додатковому аспекті фармацевтична композиція містить менше або 3 % альтернативного мастила у масовому відношенні.

50 У додатковому аспекті винаходу, фармацевтична композиція містить 0,25-8 % альтернативного мастила у масовому відношенні.

У додатковому аспекті винаходу, фармацевтична композиція містить 0,5-5 % альтернативного мастила у масовому відношенні.

У додатковому аспекті винаходу, фармацевтична композиція містить 1-4 % альтернативного мастила у масовому відношенні.

55 У додатковому аспекті винаходу, фармацевтична композиція містить 2,5-3,5 % альтернативного мастила у масовому відношенні.

У додатковому аспекті фармацевтична композиція містить приблизно 3 % альтернативного мастила у масовому відношенні.

60 У додатковому аспекті винаходу передбачено фармацевтичну композицію, яка містить більше 10 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні та менше або 50 % лужного шипучого

а) наповнювачі, вміст яких при застосуванні може дорівнювати, наприклад, приблизно 10-75 % від загальної маси (наприклад, приблизно 15-70 % від загальної маси) залишку сухої композиції,

б) зв'язувальні речовини, вміст яких при застосуванні може дорівнювати, наприклад, приблизно 2-8 % від загальної маси залишку сухої композиції,

с) мастила, вміст яких при застосуванні може дорівнювати, наприклад, приблизно 0,25-5 % від загальної маси залишку сухої композиції, та

д) розпушувачі, вміст яких при застосуванні може дорівнювати, наприклад, приблизно 0,5-10,0 % від загальної маси (наприклад, приблизно 5 % від загальної маси) залишку сухої композиції.

У додатковому аспекті винаходу фармацевтична композиція також містить один або декілька додаткових інгредієнтів, незалежним чином вибраних, наприклад, з:

а) наповнювачів, як-то маніт (наприклад, Pearlitol 50с, Peralitol 120с або Pearlitol 160с) або мікрокристалічні целюлози (наприклад, MCC Avicel PH 101, Emcocel 90M тощо),

б) зв'язувальних речовин, як-то Plasdone K29/32, Povidone, мікрокристалічні целюлози або Kollidon K30,

с) мастил, як-то гліцеролу дибегенат, та

д) розпушувачів як-то натрію крохмальгліколят, наприклад ExploTab або Glycolys LV.

У додатковому аспекті винаходу передбачено фармацевтичну композицію, яка у масовому відношенні містить 15-25 % сполуки Формули (I), 15-25 % лужних шипучих наповнювачів, 2,5-3,5 % альтернативного мастила, а також містить 40-60 % наповнювача, 1-3 % зв'язувальної речовини та 5 % - 9 % розпушувача.

У іншому аспекті винаходу передбачено таблетку, яка у масовому відношенні містить більше 10 % сполуки Формули (I), а також містить певну кількість лужного шипучого наповнювача, достатнього для забезпечення задовільного розчинення *in vitro* та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

У іншому аспекті винаходу передбачено таблетку, яка містить 10-200 мг сполуки Формули (I) (наприклад 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг 190 мг або 200 мг) та певну кількість лужного шипучого наповнювача, достатнього для забезпечення задовільного розчинення *in vitro* та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів. Для уникнення сумніву, кожне з наведених попередніх цілих чисел є окремим та незалежним аспектом винаходу.

У іншому аспекті винаходу таблетка містить приблизно 10-160 мг сполуки Формули (I).

У іншому аспекті винаходу таблетка містить приблизно 10-140 мг сполуки Формули (I).

У додатковому аспекті таблетка містить приблизно 10-130 мг сполуки Формули (I).

У додатковому аспекті таблетка містить приблизно 15-110 мг сполуки Формули (I).

У особливому аспекті винаходу таблетка містить 20 ± 1 мг сполуки Формули (I).

У додатковому особливому аспекті винаходу таблетка містить 80 ± 4 мг сполуки Формули (I).

У додатковому особливому аспекті винаходу таблетка містить 100 ± 5 мг сполуки Формули (I).

У додатковому особливому аспекті винаходу таблетка містить 160 ± 8 мг сполуки Формули (I).

У додатковому особливому аспекті винаходу таблетка містить 200 ± 10 мг сполуки Формули (I).

У додатковому аспекті винаходу таблетка містить 1-50 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні.

У додатковому аспекті винаходу таблетка містить 1-40 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні.

У додатковому аспекті таблетка містить 10-30 % лужних шипучих наповнювачів у масовому відношенні.

У додатковому аспекті таблетка містить приблизно 20 % лужних шипучих наповнювачів у масовому відношенні.

У особливому аспекті винаходу таблетка містить $21,33 \pm 5$ % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

У додатковому аспекті таблетка містить 20,26-22,40 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

У додатковому аспекті таблетка містить приблизно 15-25 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

У додатковому аспекті винаходу таблетка містить менше або 50 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні.

У додатковому аспекті таблетка містить менше або 40 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні.

У додатковому аспекті таблетка містить менше або 30 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні.

У додатковому аспекті таблетка містить менше або 20 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні.

5 У додатковому аспекті винаходу таблетка містить менше або 6 % загальноприйнятого мастила у масовому відношенні

Альтернативним чином, застосування альтернативного типу мастила може покращити стійкість.

10 У додатковому аспекті винаходу таблетка містить менше або 5 % альтернативного мастила у масовому відношенні.

У додатковому аспекті винаходу таблетка містить менше або 4 % альтернативного мастила у масовому відношенні.

У додатковому аспекті таблетка містить менше або 3 % альтернативного мастила у масовому відношенні.

15 У додатковому аспекті винаходу таблетка містить 0,25-8 % альтернативного мастила у масовому відношенні.

У додатковому аспекті винаходу таблетка містить 0,5-5 % альтернативного мастила у масовому відношенні.

20 У додатковому аспекті винаходу таблетка містить 1-4 % альтернативного мастила у масовому відношенні.

У додатковому аспекті винаходу таблетка містить 2,5-3,5 % альтернативного мастила у масовому відношенні.

У додатковому аспекті таблетка містить приблизно 3 % альтернативного мастила у масовому відношенні.

25 У додатковому аспекті винаходу передбачено таблетку, яка у масовому відношенні містить 10-50 % сполуки Формули (I) та 1-50 % лужного шипучого наповнювача, та, як варіант, також що містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

У додатковому аспекті винаходу передбачено таблетку, яка у масовому відношенні містить 15-35 % сполуки Формули (I) та 10 % - 40 лужного шипучого наповнювача, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

30 У додатковому аспекті винаходу передбачено таблетку, яка у масовому відношенні містить 15-25 % сполуки Формули (I) та 15-25 % лужного шипучого наповнювача, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

35 У додатковому аспекті винаходу передбачено таблетку, яка у масовому відношенні містить приблизно 20 % сполуки Формули (I) та приблизно 20 % лужного шипучого наповнювача, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

40 У додатковому аспекті винаходу передбачено таблетку, яка у масовому відношенні містить 15-45 % сполуки Формули (I) та 10-40 % лужних шипучих наповнювачів, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів та містить 10-200 мг сполуки Формули (I)

У додатковому аспекті винаходу передбачено таблетку, яка містить 15-40 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні та 10-40 % лужних шипучих наповнювачів у масовому відношенні та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів та 10-200 мг сполуки Формули (I).

45 У додатковому аспекті винаходу передбачено таблетку, яка містить 15-25 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні та 15-25 % лужних шипучих наповнювачів у масовому відношенні, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів та 20 мг сполуки Формули (I).

50 У додатковому аспекті винаходу передбачено таблетку, яка містить 15-25 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні та 15-25 % лужних шипучих наповнювачів у масовому відношенні, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів та 80 мг сполуки Формули (I).

55 У додатковому аспекті винаходу передбачено таблетку, яка містить 15-25 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні та 15-25 % лужних шипучих наповнювачів у масовому відношенні, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів та 160 мг сполуки Формули (I).

60 Лікарські форми за винаходом можуть містити один або декілька фармацевтично прийнятних наповнювачів, які може бути вибрано, наприклад, з ад'ювантів, носіїв, зв'язувальних речовин, мастил, розріджувачів, стабілізаторів, буферизуючих агентів, емульгаторів, агентів, регулюючих в'язкість, ПАР, консервантів, ароматизаторів або барвників. Зрозуміло, що

індивідуальний наповнювач може бути багатофункціональним. Приклади фармацевтично прийнятних наповнювачів наведено у книзі Handbook of Pharmaceutical Excipients ("Довідник з фармацевтичних наповнювачів") (Fifth Edition, 2005, edited by Ray C. Rowe, Paul J. Sheskey and Sian C. Owen, published by the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press). Фахівцям також зрозуміло, що найбільш прийнятний спосіб введення активних інгредієнтів залежить від кількох чинників.

Також зрозуміло, що терапевтична доза кожного введенного активного інгредієнта за винаходом буде змінюватися у залежності від певного застосованого активного інгредієнта, способу введення активного інгредієнта та призначеного для лікування стану або захворювання.

У додатковому аспекті винаходу інгредієнти для вибіркового застосування, які можуть бути додані для отримання залишкового матеріалу таблетки містять одне або кілька з наступного:

а) наповнювачі, кількість яких при застосуванні знаходиться, наприклад, приблизно 10-75 % за масою (наприклад, приблизно 15-70 % за масою) залишку композиції матеріалу таблетки,

б) зв'язувальні речовини, кількість яких при застосуванні знаходиться, наприклад, приблизно 2-8 % за масою залишку композиції матеріалу таблетки,

с) мастила, кількість яких при застосуванні знаходиться, наприклад, приблизно 0,25-3,5 % за масою залишку композиції матеріалу таблетки, та

д) розпушувачі, кількість яких при застосуванні знаходиться, наприклад, приблизно 0,5-10,0 % за масою (наприклад, приблизно 5 % за масою) залишку композиції матеріалу таблетки.

У додатковому аспекті винаходу таблетка додатково містить один або декілька додаткових інгредієнтів, незалежно вибраних від, наприклад:

а) наповнювачів, як-то маніту (наприклад, Pearlitol 50c, Peralitol 120c або Pearlitol 160c) або мікрокристалічних целюлоз (наприклад, MCC Avicel PH 101, Emcocel 90M тощо.),

б) зв'язувальних речовин, як-то Plasdone K29/32, Povidone, мікрокристалічні целюлози або Kollidon K30,

с) мастил, як-то гліцеролу дибегенат,

д) розпушувачів, як-то натрію крохмальгліколят, наприклад ExploTab або Glycolys LV,

У додатковому аспекті винаходу таблетка також, як варіант, містить прийнятне покриття, наприклад, плівкове покриття. Це покриття може бути застосовано для надання захисту проти, наприклад, проникнення води або руйнування під дією світла, для забарвлення композиції або для змінення або контролю вивільнення сполуки Формули (I) з композиції.

У додатковому аспекті винаходу фармацевтична композиція містить наступний вміст компонентів за масою:

Композиція А (мг)		Композиція В (мг)	
Сполука Формули (I)	20,00	Сполука Формули (I) 80,00	
Мікрокристалічна целюлоза	14,06	Мікрокристалічна целюлоза	56,25
Маніт	29,22	Маніт	116,87
Карбонат магнію	18,75	Карбонат магнію	75,00
Гідроксипропілцелюлоза	1,88	Гідроксипропілцелюлоза	7,50
Натріюкрохмальгліколят	7,03	Натріюкрохмальгліколят	28,13
Гліцеролу дибегенат	2,81	Гліцеролу дибегенат	11,25

У додатковому аспекті винаходу фармацевтична композиція містить наступні компоненти (% у масовому відношенні):

Композиції А та В (% у масовому відношенні)	
Сполука Формули (I)	21,33
Мікрокристалічна целюлоза	15,00
Маніт	31,17
Карбонат магнію	20,00
Гідроксипропілцелюлоза	2,00
Натріюкрохмальгліколят	7,50
Гліцеролу дибегенат	3,00

У додатковому аспекті винаходом передбачено таблетку, отриману шляхом пресування у таблетки композиції А та/або композиції В.

У додатковому аспекті винаходу передбачено спосіб отримання фармацевтичної композиції, який полягає у наступному:

Етап А полягає у перемішуванні сполуки Формули (I) з лужним шипучим наповнювачем, як варіант, у присутності одного або кількох фармацевтично прийнятних інгредієнтів. У додатковому аспекті Етап А здійснюють у присутності одного або кількох додаткових наповнювачів (як-то маніт) та, як варіант, у присутності одного або кількох фармацевтично

прийнятних інгредієнтів. У іншому додатковому аспекті, Етап А здійснюють у присутності одного або кількох додаткових наповнювачів (як-то маніт) та, як варіант, у присутності однієї або кількох зв'язувальних речовин та/або одного або кількох розпушувачів.

Етап В полягає у додаванні очищеного водного та/або зв'язувального розчину до порошкової суміші наведеного вище Етапу А та перемішуванні їх з отриманням гранул та, як варіант, пропусканні матеріалу крізь фільтрувальну сітку для руйнування агломератів. У додатковому аспекті до порошкової суміші додають очищену воду у кількості приблизно 10-45 % за масою.

Етап С полягає у сушінні гранул, отриманих на наведеному вище Етапі В до досягнення втрат при сушінні, які не перевищують 10 % (наприклад, які не перевищують 5 %) з отриманням підсушених гранул.

Етап D полягає у вибіркового розмелюванні підсушених гранул, отриманих на Етапі С.

Етап Е полягає у вибіркового перемішуванні розмелених гранул, отриманих на Етапі D з лужним шипучим наповнювачем.

У додатковому аспекті винаходу передбачено спосіб отримання фармацевтичної композиції (спосіб вологого гранулювання), який полягає у наступному:

а) змішування сполуки Формули (I) з шипучим агентом, одним або кількома додатковими наповнювачами (як-то маніт) та, як варіант, у присутності одного або кількох зв'язувальних речовин та/або одного або кількох розпушувачів та/або одного або кількох інших наповнювачів,

б) додавання приблизно 10-45 % за масою очищеної води та/або зв'язувального розчину до вищезазначеної порошкової суміші а) та перемішування їх з отриманням збільшених гранул та, як варіант, проходження матеріалу крізь фільтрувальну сітку для руйнування великих агломератів, та

с) сушіння збільшених гранул за п. б) до досягнення втрат при сушінні, які не перевищують 10 % (наприклад, які не перевищують 5 %) з отриманням підсушених гранул.

Альтернативним чином, у іншому аспекті винаходу передбачено спосіб отримання фармацевтичної композиції, який полягає у наступному:

Етап А - перемішування сполуки Формули (I), як варіант, з лужним шипучим наповнювачем, як варіант, у присутності одного або кількох фармацевтично прийнятних інгредієнтів. У додатковому аспекті, Етап А здійснюють у присутності одного або кількох додаткових наповнювачів (як-то маніт) та, як варіант, у присутності одного або кількох фармацевтично прийнятних інгредієнтів. У додатковому аспекті, Етап А здійснюють у присутності одного або кількох додаткових наповнювачів (як-то маніт) та, як варіант, у присутності однієї або кількох зв'язувальних речовин та/або одного або кількох розпушувачів.

Етап В полягає у додаванні очищеної води та/або зв'язувального розчину до отриманої на Етапі А порошкової суміші, у її перемішуванні з отриманням гранул, та у вибіркового проходженні матеріалу крізь фільтрувальну сітку для руйнування великих агломератів. Звичайно до порошкової суміші додають очищену воду та/або зв'язувальний розчин у кількості приблизно 10-45 % за масою.

Етап С полягає у сушінні отриманих на Етап В гранул до досягнення втрат при сушінні, які не перевищують 10 % (наприклад, які не перевищують 5 %) з отриманням підсушених гранул.

Етап D полягає у вибіркового розмелюванні підсушених гранул, отриманих на Етапі С з отриманням розмелених гранул.

Етап Е полягає у перемішуванні отриманих на Етап D розмелених гранул з ефективною кількістю лужного шипучого наповнювача.

У додатковому аспекті винаходу передбачено спосіб отримання фармацевтичної композиції (спосіб вологого гранулювання), який полягає у наступному:

а) змішування сполуки Формули (I) з одним або кількома додатковими наповнювачами (як-то маніт) та, як варіант, у присутності одного або кількох зв'язувальних речовин та/або одного або кількох розпушувачів та/або одного або кількох інших наповнювачів,

б) додавання приблизно 10-45 % за масою очищеної води та/або зв'язувального розчину до вищезазначеної порошкової суміші а) та перемішування її з отриманням гранул та вибіркове проходження матеріалу крізь фільтрувальну сітку для руйнування агломератів,

с) сушіння гранул за п. б) до досягнення втрат при сушінні, які не перевищують 10 % (наприклад, які не перевищують 5 %) з отриманням підсушених гранул,

д) розмелюванні підсушених гранул за п. с) з отриманням розмелених гранул, та

е) перемішування розмелених гранул за п. d) з лужним шипучим наповнювачем.

У інших аспектах цього способу винаходом додатково передбачено розмелювання підсушених гранул. У одному аспекті підсушені гранули розмелюють таким чином, що приблизно 90 % частинок за масою мають діаметр приблизно 25-3500 мкм.

У іншому аспекті, підсушені та розмелені гранули перемішують з загальноприйнятим та/або альтернативним типом мастила та потім з отриманої фармацевтичної композиції виробляють таблетки. Загальноприйнятні та альтернативні мастила охоплюють гліцеролу дибегенат, стеарилфумарат натрію, стеарат магнію, колоїдний діоксид кремнію та тальк.

5 У додатковому аспекті винаходу до сухих гранул перед розмелюванням можуть бути додані альтернативні мастила (як-то гліцеролу дибегенат) та потім отриману фармацевтичну композицію розмелюють та виробляють з неї таблетки.

У іншому аспекті винаходом передбачено композицію, отриману шляхом вологого гранулювання, яка містить 10-60 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні та певну кількість лужного шипучого наповнювача, достатнього для забезпечення задовільного розчинення *in vitro*, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

У іншому аспекті винаходу, композиція, отримана шляхом вологого гранулювання, містить у масовому відношенні 15-50 % сполуки Формули (I).

15 У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом вологого гранулювання, містить у масовому відношенні 15-40 % сполуки Формули (I).

У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом вологого гранулювання, містить у масовому відношенні 15-25 % сполуки Формули (I).

20 У іншому аспекті винаходу, композиція, отримана шляхом вологого гранулювання, містить у масовому відношенні приблизно 20 % сполуки Формули (I).

У особливому аспекті винаходу, композиція, отримана шляхом вологого гранулювання, містить у масовому відношенні $21,33 \pm 5$ % сполуки Формули (I).

У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом вологого гранулювання, містить у масовому відношенні 20,26-22,40 % сполуки Формули (I).

25 У додатковому аспекті винаходу, композиція, отримана шляхом вологого гранулювання, містить у масовому відношенні 1-50 % лужного шипучого наповнювача.

У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом вологого гранулювання, містить у масовому відношенні 1-40 % лужного шипучого наповнювача.

30 У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом вологого гранулювання, містить у масовому відношенні 10-30 % лужного шипучого наповнювача.

У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом вологого гранулювання, містить у масовому відношенні 15-25 % лужного шипучого наповнювача.

У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом вологого гранулювання, містить у масовому відношенні приблизно 20 % лужного шипучого наповнювача.

35 У додатковому аспекті винаходу передбачено композицію, отриману шляхом вологого гранулювання, що містить у масовому відношенні 10-50 % сполуки Формули (I) та 1-50 % шипучої речовини, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

40 У додатковому аспекті винаходу передбачено композицію, отриману шляхом вологого гранулювання, що містить у масовому відношенні більше 10-45 % сполуки Формули (I) та 10-45 % лужного шипучого наповнювача, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

45 У додатковому аспекті винаходу передбачено композицію, отриману шляхом вологого гранулювання, що містить у масовому відношенні 15-25 % сполуки Формули (I) та 15-25 % лужного шипучого наповнювача, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

50 У додатковому аспекті винаходу передбачено композицію, отриману шляхом вологого гранулювання, що містить приблизно 20 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні та приблизно 20 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

У іншому аспекті винаходу, композиція, отримана шляхом вологого гранулювання, містить Сполука Формули (I), воду, лужний шипучий наповнювач, додатковий наповнювач (наповнювачі), зв'язувальну речовину (зв'язувальні речовини) та розпушувач (розпушувачі).

55 У іншому аспекті винаходом передбачено таблетку, отриману шляхом ущільнення композиції, отриманої шляхом вологого гранулювання.

У додатковому аспекті винаходу передбачено додатковий спосіб отримання визначеної вище фармацевтичної композиції, який полягає у проходженні отриманої вище на Етап А суміші крізь ущільнювач з отриманням сухих гранул (Етап D).

60 У додатковому аспекті заявленого винаходу передбачено спосіб виробництва фармацевтичної композиції (спосіб вальцювання), який полягає у наступному:

(а) змішування сполуки Формули (I) з лужним шипучим наповнювачем, одним або кількома додатковими наповнювачами (як-то маніт) та, як варіант, у присутності одного або кількох зв'язувальних речовин та/або одного або кількох розпушувачів та/або одного або кількох інших наповнювачів,

5 (b) проходження суміші за п. (а) крізь ущільнювач з отриманням сухих гранул.

У інших аспектах цього способу винаходом додатково передбачено розмелювання підсушених гранул. У одному аспекті, підсушені гранули розмелюють таким чином, що приблизно 90 % за масою мають діаметр приблизно 25-3500 мкм.

10 У іншому аспекті, підсушені та розмелені гранули перемішують з мастилом та потім з отриманої фармацевтичної композиції виробляють таблетки. Прийнятні мастила охоплюють гліцеролу дибегенат, натрію стеарилфумарат, стеарат магнію, колоїдний діоксид кремнію та тальк.

У іншому аспекті заявленого винаходу передбачено спосіб виробництва фармацевтичної композиції (спосіб вальцювання), який полягає у наступному:

15 (а) змішування сполуки Формули (I) з лужним шипучим наповнювачем, одним або кількома додатковими наповнювачами (як-то маніт) та, як варіант, у присутності одного або кількох зв'язувальних речовин та/або одного або кількох розпушувачів та/або одного або кількох інших наповнювачів,

(b) проходження суміші за п. (а) крізь ущільнювач з отриманням сухих гранул.

20 У інших аспектах цього способу винаходом додатково передбачено розмелювання підсушених гранул. У одному аспекті підсушені гранули розмелюють таким чином, що приблизно 90 % за масою частинок мають діаметр приблизно 25-3500 мкм.

У іншому аспекті заявленого винаходу передбачено спосіб виробництва фармацевтичної композиції (спосіб вальцювання), який полягає у наступному:

25 (а) змішування сполуки Формули (I), як варіант, з лужним шипучим наповнювачем, одним або кількома додатковими наповнювачами (як-то маніт) та, як варіант, у присутності одного або кількох зв'язувальних речовин та/або одного або кількох розпушувачів та/або одного або кількох інших наповнювачів,

(b) проходження суміші за п. а) крізь ущільнювач з отриманням сухих гранул.

30 Потім підсушені та розмелені гранули перемішують з лужним шипучим наповнювачем.

У іншому аспекті підсушені та розмелені гранули перемішують з мастилом та потім з отриманої фармацевтичної композиції виробляють таблетки. Прийнятні мастила охоплюють гліцеролу дибегенат, натрію стеарилфумарат, стеарат магнію, колоїдний діоксид кремнію та тальк.

35 У альтернативному аспекті винаходу перед розмелюванням до сухих гранул може бути додано мастило (як-то гліцеролу дибегенат) та потім отриману фармацевтичну композицію розмелюють та виробляють з неї таблетки.

40 У іншому аспекті винаходом передбачено композицію, отриману шляхом ущільнення вальцюванням, яка містить більше 10 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні та певну кількість лужного шипучого наповнювача, достатнього для забезпечення задовільного розчинення *in vitro*, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

У іншому аспекті винаходу, композиція, отримана шляхом ущільнення вальцюванням, містить 10-60 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

45 У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом ущільнення вальцюванням, містить 15-50 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом ущільнення вальцюванням, містить 15-45 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

50 У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом ущільнення вальцюванням, містить 15-40 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом ущільнення вальцюванням, містить 15-25 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

У іншому аспекті винаходу, композиція, отримана шляхом ущільнення вальцюванням, містить приблизно 20 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

55 У особливому аспекті винаходу, композиція, отримана шляхом ущільнення вальцюванням, містить $21,33 \pm 5$ % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом ущільнення вальцюванням, містить 20,26-22,40 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

60 У додатковому аспекті винаходу, композиція, отримана шляхом ущільнення вальцюванням, містить 1-50 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні.

У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом ущільнення вальцюванням, містить 1-40 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні.

У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом ущільнення вальцюванням, містить 10-30 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні.

5 У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом ущільнення вальцюванням, містить 15-25 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні.

У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом ущільнення вальцюванням, містить приблизно 20 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні.

10 У додатковому аспекті винаходу передбачено композицію, отриману шляхом ущільнення вальцюванням, яка містить 15-45 % сполуки Формули (I) та 10-40 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

15 У додатковому аспекті винаходу передбачено композицію, отриману шляхом ущільнення вальцюванням, яка містить 15-25 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні та 15-25 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

У іншому аспекті винаходу композиція, отримана шляхом ущільнення вальцюванням, містить Сполуку Формули (I), лужний шипучий наповнювач, додатковий наповнювач (наповнювачі), зв'язувальну речовину (зв'язувальні речовини) та розпушувач (розпушувачі).

20 У іншому аспекті винаходом передбачено таблетку, отриману шляхом ущільнення композиції вальцюванням.

У додатковому аспекті винаходу передбачено спосіб виробництва фармацевтичної композиції (шляхом прямого пресування), який полягає у наступному:

25 (а) змішування сполуки Формули (I) з лужним шипучим наповнювачем, одним або кількома додатковими наповнювачами (як-то маніт) та, як варіант, у присутності одного або кількох зв'язувальних речовин та/або одного або кількох розпушувачів та/або одного або кількох інших наповнювачів,

(b) пресування суміші за п. а).

30 У іншому аспекті винаходу, композиція, отримана шляхом прямого пресування, містить Сполуку Формули (I), лужний шипучий наповнювач, додатковий наповнювач (наповнювачі), зв'язувальну речовину (зв'язувальні речовини), мастило (мастила) та розпушувач (розпушувачі).

У іншому аспекті винаходом передбачено таблетку, отриману шляхом прямого пресування суміші за п. а).

35 У іншому аспекті винаходом передбачено композицію, отриману шляхом прямого пресування, яка містить більше 10 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні та певну кількість лужного шипучого наповнювача, достатнього для забезпечення задовільного розчинення *in vitro*, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

40 У іншому аспекті винаходу, композиція, отримана шляхом прямого пресування, містить 10-60 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом прямого пресування, містить 10-50 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом прямого пресування, містить 15-40 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

45 У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом прямого пресування, містить 15-25 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

У іншому аспекті винаходу, композиція, отримана шляхом прямого пресування, містить приблизно 20 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

50 У особливому аспекті винаходу, композиція, отримана шляхом прямого пресування, містить 21,33±5 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом прямого пресування, містить 20,26-22,40 % сполуки Формули (I) у масовому відношенні.

У додатковому аспекті винаходу, композиція, отримана шляхом прямого пресування, містить 1-50 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні.

55 У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом прямого пресування, містить 1-40 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні.

У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом прямого пресування, містить 10-30 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні.

60 У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом прямого пресування, містить 15-25 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні.

У додатковому аспекті, композиція, отримана шляхом прямого пресування, містить приблизно 20 % лужного шипучого наповнювача у масовому відношенні.

У додатковому аспекті винаходу передбачено композицію, отриману шляхом прямого пресування, яка у масовому відношенні містить 10-50 % сполуки Формули (I) та 1-50 % шипучої речовини, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

У додатковому аспекті винаходу передбачено композицію, отриману шляхом прямого пресування, яка у масовому відношенні містить 15-45 % сполуки Формули (I) та 10-40 % шипучої речовини, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

У додатковому аспекті винаходу передбачено композицію, отриману шляхом прямого пресування, яка у масовому відношенні містить 15-25 % сполуки Формули (I) та 15-25 % шипучої речовини, та яка додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

Фармацевтична композиція та/або таблетка, та/або композиція, отримана шляхом вологого гранулювання, та/або композиція, отримана шляхом вальцювання, та/або композиція, отримана шляхом прямого пресування, може додатково та, як варіант, містити барвник за умови його затвердження та сертифікації Управлінням з контролю за продуктами харчування і лікарськими засобами США (FDA). Зразкові барвники, наприклад, охоплюють спеціальний червоний AG, кислий фуксин D, нафталіновий червоний B, харчовий помаранчевий 8, еозин Y, філоксин B, еритрозин, природний червоний 4, кармін, червоний, жовтий та чорний оксид заліза, діоксид титану тощо.

Також до фармацевтичної композиції та/або таблетки та/або композиції, отриманої шляхом вологого гранулювання та/або композиції, отриманої шляхом вальцювання та/або композиції, отриманої шляхом прямого пресування або до зовнішньої частини таблетки можна додавати підсолоджувачі для отримання або для додавання солодкого смаку. Для досягнення такого ефекту, наприклад, можуть бути додані сахаридні наповнювачі та зв'язувальні сполуки, наприклад, маніт, лактоза тощо. Також можуть бути застосовані, наприклад, цикламат, сахарин, аспартам, ацесульфам K (Mukherjee (1997) Food Chem. Toxicol. 35:1177-1179) або подібні сполуки (Rolls (1991) Am. J. Clin. Nutr. 53:872-878). Підсолоджувачі нецукрового походження мають перевагу щодо зменшення об'єму партії фармацевтичної композиції та/або таблетки (з оболонкою або без неї), та/або композиції, отриманої шляхом вологого гранулювання, та/або композиції, отриманої шляхом вальцювання, та/або композиції, отриманої шляхом прямого пресування, та не впливають на фізичні властивості таблетки.

Фармацевтична композиція та/або таблетка, та/або композиція, отримана шляхом вологого гранулювання, та/або композиція, отримана шляхом вальцювання, та/або композиція, отримана шляхом прямого пресування, може додатково та, як варіант, бути вкритою покриттям з застосуванням загальноприйнятого глазурувального пристрою. Також її можна покрити плівкою шляхом розпилення на ядра таблеток водної суспензії, яка містить інгредієнти такого покриття.

Визначення.

Як тут застосовано, термін "шипучий наповнювач" стосується будь-якого фармацевтично прийнятного матеріалу, який виділяє газ у відповідь на стимулювання, наприклад виділення вуглекислого газу при підкисленні. Прикладом шипучого наповнювача є карбонат, наприклад карбонат металу (наприклад, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат магнію, карбонат кальцію або карбонат алюмінію) або органічний карбонат (наприклад, двонатрієвий карбонат гліцину, диметилкарбонат або етіленкарбонат). Ще одним прикладом шипучого наповнювача є бікарбонат, наприклад бікарбонат металу (наприклад, гідрокарбонат натрію або гідрокарбонат калію).

Як тут застосовано, термін "лужний" стосується матеріалу, який при додаванні до водної системи викликає збільшення pH. Термін "лужний наповнювач" стосується будь-якого фармацевтично прийнятного матеріалу, який є лужним, наприклад, неорганічної основи, як-то двозаміщений фосфорнокислий натрій або гідроксид натрію.

Шипучий лужний наповнювач є фармацевтично прийнятним матеріалом, який має шипучу активність та лужні властивості, як-то гідрокарбонат натрію або гідрокарбонат калію, карбонат магнію та карбонат натрію. Для уникнення сумніву, кожен з наведених вище лужних шипучих наповнювачів є окремим та незалежним аспектом винаходу. У одному окремому аспекті винаходу, лужний шипучий наповнювач вибрано з металічного карбонату або бікарбонату. У іншому окремому аспекті винаходу лужний шипучий наповнювач вибрано з карбонату магнію, гідрокарбонату натрію, гідрокарбонату калію або карбонату натрію. У додатковому окремому аспекті винаходу лужний шипучий наповнювач є карбонатом магнію.

Як тут застосовано, термін "зв'язувальна речовина" стосується фармацевтично прийнятної сполуки або композиції, яку додають до композиції для утримання активного фармацевтичного

інгредієнту та неактивних інгредієнтів разом у вигляді зв'язної суміші. Сухі зв'язувальні речовини, яких застосовують для прямого пресування повинні демонструвати зчеплювальні та липкі властивості, щоб при ущільненні було отримано агрегат частинок. Зв'язувальні речовини для застосування при вологому гранулюванні є гідрофільними та розчинними у воді та завжди розчинюються у воді з отриманням вологої маси, яку потім гранулюють. Приклади прийнятних зв'язувальних речовин охоплюють, але без обмеження, препарати Povidone, Plasdone K29/32, Plasdone S-630, гідропропілцелюлозу, метилцелюлозу, полівінілпіролідон, стеарат алюмінію, гідроксипропілметилцелюлозу тощо. Також такі зв'язувальні речовини можуть додатково бути застосовані в якості агентів, які зв'язують воду (наприклад, Povidone).

Як тут застосовано, термін "наповнювач" стосується будь-якого фармацевтично прийняттого матеріалу або композиції, який додають до композиції для збільшення об'єму. Прийнятні наповнювачі охоплюють, але без обмеження, маніт, лактозу, мікрокристалічну целюлозу, силікатизовану мікрокристалічну целюлозу та гідрофосфат кальцію.

Як тут застосовано, термін "мастило" стосується будь-якого фармацевтично прийняттого агента, який зменшує поверхнєве тертя, змащує поверхню гранул, зменшує тенденцію нарощування статичної електрики та/або зменшує крихкість гранул, отже мастила можуть також бути антиагломераційними агентами. Загальноприйнятні мастила охоплюють стеаринову кислоту та споріднені сполуки, як-то стеарат магнію та натрію стеарилфумарат. Альтернативні мастила охоплюють гліцеролу дибегенат, колоїдний діоксид кремнію, тальк, інші гідрогенізовані рослинні олії або тригліцериди. Приклади прийнятних альтернативних мастил охоплюють, але без обмеження, гліцеролу дибегенат.

Як тут застосовано, термін "розпушувач" стосується матеріалів, які додають до композиції для сприяння розділення її на складові частини (дезінтеграції) та вивільнення лікарських засобів. Приклади розпушувачів охоплюють, але без обмеження, несахаридні водорозчинні полімери та поперечно зшитий Povidone. Інші розпушувачі, які також можуть бути застосовані охоплюють, наприклад, кроскармелозу натрію, натрію крохмальгліколят тощо, наприклад, див. Khatlab (1992) J. Pharm. Pharmacol. 45:687-691.

Термін "сушіння" та "підсушений" стосується способу, з допомогою якого водний вміст композиції знижують до бажаного рівня.

Терміни "ущільнення", "молдинг" та "пресування" стосується способу, який полягає у застосуванні до композиції (у порошку або у гранулах) сили стиснення всередині прес-форми з отриманням таблетки. Терміни "ущільнена таблетка" та "пресована таблетка" означає будь-яку таблетку, отриману цим способом.

Термін "плівкоутворення" стосується прилипання матеріалу до поверхньої пуансону для виробництва таблеток. Якщо достатня кількість матеріалу дозволяє його прикріплення до поверхньої пуансону, то потім, окрім інших дефектів, це може призвести до появи таблеток з масою нижчою, ніж прийнятна нижня межа маси. (Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 93(2), 2004).

Термін "таблетка" тут застосовано у загальноприйнятному контексті та стосується твердої композиції, отриманої шляхом ущільнення та/або молдингу суміші композицій у форму, прийнятну для ковтання або застосування у будь-якій порожнині тіла.

Як тут застосовано, "силу дії таблетки" обчислюють на основі кількості Сполуки I.

Як тут застосовано, "відсоток вмісту" обчислюють з посиланням на відсоток за масою Сполуки I.

Термін "низький pH" стосується виміряного pH, який не перевищує 5, як-то не перевищує 3, наприклад, 0-3.

Термін "задовільне розчинення in vitro" стосується відсотка розчинення, який перевищує або дорівнює 70 % та є досягнутим впродовж 30 хв. у прийнятному середовищі для розчинення при температурі $37 \pm 0,5$ °C, як виміряно з застосуванням загальноприйнятого для Фармакопії США устаткування (Обладнання 2).

Термін "стійка композиція" стосується композиції, яка протягом 4-х тижневого зберігання в умовах підвищеної температури та вологості, як-то при 40 °C та 75 % відносної вологості, демонструє поглинання води, яке не перевищує 10 %, як-то не перевищує 5 %, наприклад, 0-5 %, та/або хімічне руйнування, яке не перевищує 3 %, як-то не перевищує 2,5 %, наприклад, 0-2,5 %, та/або яка демонструє задовільне розчинення in vitro.

Термін "технологічність" означає об'єм, з яким може бути здійснено виробництво продукту з відносною легкістю при мінімальних витратах та з максимальною надійністю.

Опис Фігур.

На Фіг. 1 наведено графік відсотка розчинення 10 альтернативних композицій таблеток з застосуванням соляної кислоти (pH 1,3) / натрій-хлоридного буферу.

На Фіг. 2 наведено графік відсотка розчинення 19 додаткових альтернативних композицій таблеток з застосуванням соляної кислоти (pH 1,3) / натрій-хлоридного буферу.

На Фіг. 3 наведено графік відсотка розчинення 5 альтернативних композицій таблеток зі змінюючимся вмістом мастила з застосуванням фосфатного буферу (pH 6,8).

5 На Фіг. 4 наведено графік відсотка розчинення 10 альтернативних композицій таблеток зі змінюючимся вмістом компонента Формули (I), карбонату магнію та мастила, з застосуванням соляної кислоти (pH 1,3) / натрій-хлоридного буферу.

10 На Фіг. 5 наведено графік відсотка розчинення 10 альтернативних композицій таблеток зі змінюючимся вмістом компонента Формули (I), карбонату магнію та мастила з застосуванням фосфатного буферу (pH 6,8).

Приклади.

15 Винахід буде більш зрозумілим з посиланням на наступні приклади, які призначені тільки для його ілюстрації. Винахід не обмежено обсягом аспектів, наведених в якості прикладу, які призначені тільки ілюструвати окремі аспекти винаходу. З попереднього опису та супроводжуючих креслень фахівцям у цій галузі стане зрозумілим існування різних модифікацій винаходу на додачу до описаних тут. Ці модифікації також охоплюються обсягом доданої Формули Винаходу.

Скорочення, застосовані у цій заявці, а також у наведених нижче прикладах мають наступні значення. Якщо не визначено іншого, то ці терміни мають свої загальноприйняті значення.

20

API	=	активний фармацевтичний інгредієнт
CCS	=	кроскармелоза натрію
CrosPov	=	CrosPovidone
BP	=	Британська Фармакопея 2012
DCPA	=	дикальційфосфат (безводний)
DCPD	=	дикальційфосфат (дигідрат)
Glydb	=	гліцеролу дибегенат
HPC	=	гідроксипропілцелюлоза
L-HPC	=	гідроксипропілцелюлоза з низьким ступенем заміщення
LOD	=	втрати при сушінні
Mag carb	=	карбонат магнію
MCC	=	мікрокристалічна целюлоза
NirSt	=	стеарат магнію
min	=	хвилина
ml	=	мілілітр
nm	=	нанометр
JP	=	Японська Фармакопея (15 видання, англійська версія, Товариство Японської Фармакопеї, 2006)
PhEur	=	Європейська Фармакопея, (6 видання, Європейський директорат з якості лікарських засобів для охорони здоров'я, 2009)
об/хв.	=	число обертів на хвилину
SLS	=	натрію лаурилсульфат
SSF	=	натрію стеарилфумарат
SSG	=	натрію крохмальгліколят
USP/USP-NF	=	Фармакопея США 31 / Національний Формуляр 26 (Конвенція Фармакопеї США) 2008
UV	=	ультрафіолет
w/w	=	у масовому відношенні

У наведеній нижче Таблиці 1 надано інформацію про застосовані матеріали, їх фармакопейний статус, клас речовини та постачальника.

Матеріал	Фармакопея	Клас речовини	Постачальник
Маніт	PhEur USP-NF JP	Pearlitol 160c	Roquette Freres S.A. (France)
Мікрокристалічна целюлоза	PhEur USP-NF JP	Avicel® PH-101	FMC Biopolymer (Ireland)

Силікатизована мікрокристалічна целюлоза	USP-NF	Prosolv® 90	Rettenmaier UK Ltd (UK)
Дикальційфосфат (безводний)	PhEur BP JP USP	Calipharm A	Innophos (USA)
Дикальційфосфат (дигідрат)	PhEur BP JP USP	Calipharm D	Innophos (USA)
Бікарбонат натрію	PhEur BP JP USP	N/A	Dr Paul Lohmann (Germany)
Карбонат кальцію (важкий)	PhEur BP JP USP	N/A	Dr Paul Lohmann (Germany)
Карбонат магнію (важкий)	PhEur BP JP USP	N/A	Dr Paul Lohmann (Germany)
Двозаміщений фосфат натрію	PhEur BP JP USP-NF	N/A	Budenheim (USA)
Натрію крохмальгліколят	Ph Eur USP-NF	Glycolys LV	Roquette Freres S.A. (France)
Гідроксипропілцелюлоза низьким ступенем заміщення	JP USP-NF	L-HPC	Shin Etsu, (Japan)
Кроскармелоза натрію	Ph Eur USP JP	Ac-di-Sol	FMC Biopolymer (Ireland)
CrosPovidone	PhEur BP USP-NF	Polyplasdone XL	Ashland Speciality Ingredients, (UK)
Гідроксипропілцелюлоза	PhEur BP USP-NF JP	Klucel EXF	Ashland Speciality Ingredients (UK)
Гідроксипропілметилцелюлоза (гіпромелоза)	PhEur BP USP-NF JP	Pharmacoat 603	Shin Etsu, (Japan)
Натрію лаурилсульфат (додецилсульфат натрію)	USP NF	N/A	Sigma Aldrich (UK)
Стеарат магнію	PhEur USP-NF JP	NF Non Bovine	Mallinckrodt (USA)
Натрію стеарилфумарат	PhEur BP USP-NF	Pruv	JRS Pharma, (Germany)
Гліцеролу дибегенат	PhEur USP	Compritol 888 ATO	Gattefosse (France)
Opadry® II бежевий	N/A	N/A	Colorcon (USA)

У наведеній нижче Таблиці 2 надано інформацію про застосоване обладнання, назви моделей та постачальників.

Виробник	Назва моделі	Постачальник
Pro-C-ept	Mi-pro	Pro-C-ept, Belgium
Diosna	P1/6	Dierks & Söhne GmbH, Osnabrück, Germany
Collette	Gral 10 & Gral 25	Collette Machines, Belgium
Quadro	Comil U3 & Comil 194	Quadro Engineering, Waterloo, Canada
WAB	Turbula T2F	Willy A. Bachofen AG, Muttens, Switzerland
Copley Mobile Blender	Mobile Blender	Copley Scientific, Nottingham, UK
Aeromatic	Strea 1	Casburt Pharmaceutical Equipment, Stoke-on-Trent, UK
Aeromatic-Fielder	MP1	Aeromatic Fielder, Eastleigh, UK
Vector	MFL.01	Vector Corporation, Marion, IA, U.S.A
Glatt	59P	Glatt GmbH, Binzen, Germany
Riva	Piccola-Nova,	RivaSA, Buenos Aires, Argentina
Manesty	F3	Manesty, Knowsley, UK
Korsch	Korsch XL100	Korsch AG, Berlin, Germany
Riva	Riva mini-press	RivaSA, Buenos Aires, Argentina
Riva	Piccola W.I.P	RivaSA, Buenos Aires, Argentina
O'Hara	Labcoat II-X	O'hara technologies inc, Ontario, Canada

Приклад 1: Оцінка ефективності розчинення десяти альтернативних форм таблеток.

5 Було знайдено, що реологічні властивості сполуки Формули (I) можуть змінюватися у певних умовах, зокрема ця сполука може приймати різний вигляд (від кристалічного порошку до матеріалу з підвищеною в'язкістю) в умовах високої концентрації та низького pH (обидві умови повинні бути виконані одночасно). Теоретично, ці умови будуть виконані в мікросередовищі матриці таблетки або при застосуванні способу розчинення з низьким значенням pH (наприклад, pH 1,3) або у шлунку. При утворенні в'язкого матеріалу зменшується прилегла

10 площа поверхні сполуки Формули (I), що пов'язано зі зменшеною швидкістю розчинення сполуки Формули (I). Це явище може бути спостережено у вигляді зменшення швидкості розчинення при застосуванні способу розчинення з низьким значенням pH.

На основі цього фундаментального розуміння існують два гіпотетичні механізми уникнення реїдальної трансформації, як-то, по-перше, перешкоджання розчинення компонента Формули (I) у середовищі з низьким pH (Гіпотеза I) та, по-друге, за умови, якщо не можна завадити його дисперсії у середовищі з низьким pH, то може мати місце швидка дисперсія компонента Формули (I) перед трансформацією (Гіпотеза II). Гіпотеза II залежить від концентрації сполуки Формули (I) у матриці таблетки, оскільки підвищені концентрації сполуки Формули (I) зменшують ймовірність швидкої дисперсії.

20 З допомогою добре відомих фахівцям способів з композиції, отриманої шляхом вологого гранулювання, було отримано десять різних прототипів таблеток. Склад кожного з них наведено в Таблиці 3.

Таблиця 3

№ аналізу	Кількість компонента Формули (I) (%у масовому відношенні)	Тип та кількість MCC (%у масовому відношенні)	Кількість маніту (%у масовому відношенні)	Тип pH-буфера (%у масовому відношенні)	Тип розпушувача (%у масовому відношенні)	НПС (%у масовому відношенні)
1	20	Avicel PH101 (48,5)	20	N/A	SSG (7,5)	3
2	40	Avicel PH101 (34,3)	14,2	N/A	SSG (7,5)	3
3	40	Avicel PH101 (16,7)	11,8	NaHCO ₃ (20,0)	SSG (7,5)	3
4	40	Avicel PH101 (16,7)	11,8	CaCO ₃ (20,0)	SSG (7,5)	3
5	40	Avicel PH101 (16,7)	11,8	Na ₂ HPO ₄ (20,0)	SSG (7,5)	3
6	40	Avicel PH101 (16,7)	11,8	MgCO ₃ (20,0)	SSG (7,5)	3
7	40	Prosolv® SMCC (34,3)	14,2	N/A	SSG (7,5)	3
8	40	N/A	31,0	NaHCO ₃ (20,0)	SSG (5)	3
9	20	Avicel PH101 (48,5)	20	N/A	CCS (7,5)	3
10	20	Avicel PH101 (48,5)	20	N/A	CrosPov (7,5)	3

Аналіз 1 є порівнянням з Фазою 1 клінічної композиції та є позитивним контролем. Аналіз 2 є негативним контролем, оскільки він містить високу концентрацію сполуки Формули (I) та не містить підлужувача. Аналіз 5 є перевіркою Гіпотези I (підлужувач - Na₂HPO₄). Аналізи 7, 9 та 10 є перевіркою Гіпотези II (без застосування підлужувача, але з різними розпушувачами). Аналізи 3, 4, 6 та 8 є перевіркою обох гіпотез (застосовано карбонатні / бікарбонатні підлужувачі, всі з яких збільшують мікросередовище pH та вивільнюють двоокис вуглецю в кислих умовах, це вивільнення може допомогти диспергувати Сполука Формули (I)).

Описані в Таблиці 1 Сполуку Формули (I) та наповнювачі (за виключенням мастил) з загальною масою партії приблизно у 250 г завантажили у міксер-гранулятор (Diosna, об'єм резервуару 1 літр, P1/6) та перемішали. Потім до порошків додали очищену воду з подальшим перемішуванням до отримання прийнятної вологої маси. Отримані гранули підсушили до прийнятного значення вологовмісту ($\leq 2\%$ у масовому відношенні втрати при сушінні) з застосуванням сушарки для сушіння у псевдозрідженому шарі (Vector, MFL.01) з введенням повітря з температурою 65°C. Підсушені гранули піддали розмелюванню з застосуванням сита прийнятного розміру (1 мм, Quadro Comil U3).

Потім до гранул додали SSF (Таблиця 4) та суміш перемішували (WAB turbula) протягом 10 хв. при 55 об/хв. перед пресуванням у ядра таблеток з застосуванням загальноприйнятого обладнання для виробництва таблеток (таблеточний прес Manesty F3).

Таблиця 4

Розмелені гранули варіанту композиції (Таблиця 1) (%у масовому відношенні)	Додавання SSF
1	1
2	1
3	2
4	2
5	2
6	2
7	2
8	2
9	2
10	2
1	1

Після проведення Аналізу 2 концентрація SSF у композиціях зросла, що дозволило здатність підвищити технологічність матеріалу під час ущільнення. Теоретично це дозволить зменшити зчеплення матеріалу з пуансонами та прес-формами (Pharmaceutical Powder Compaction Technology ("Технологія ущільнення фармацевтичного порошку", edited by Goran Alderborn and Christer Nyström, Informa Healthcare, New York, 2008). Однак, зростаюча кількість доданого мастила звичайно зменшує швидкість розчинення завдяки гідрофобній природі мастил.

Додаткові умови процесу наведено в Таблиці 5.

Таблиця 5

№ аналізу	Подрібнювач (об/хв.)	Імпелер (об/хв.)	Загальна кількість доданої води (мл)	Загальний час гранулювання (хв.)
1	1000	300	81	4,1
2	1000	300	40	2,0
3	1500	750	65	6,5
4	1500	750	80	8,0
5	1500	750	80	8,0
6	1500	750	65	6,5
7	1500	750	70	7,0
8	1500	750	25	2,5
9	1500	750	80	8,0
10	1500	750	70	7,0

Швидкість обертання подрібнювача та імпелера збільшили після здійснення Аналізу 2 для досягнення ефективної здатності матеріалу до обробки під час ущільнення. Теоретично, покращення цих виробничих умов призводить до збільшення щільності гранул (Powder Technology, 117, pp 3-39, 2001), яка збільшує їх плинність та зменшує плівкоутворення на пуансоні. Однак, при збільшенні щільності гранул також звичайно зменшується швидкість розчинення.

Аналогічним чином, збільшення загального вмісту доданої води (Powder Technology, 88, pp 15-20, 1996) та часу гранулювання (ущільнення гранул є кінетичним процесом) також, ймовірно, збільшить щільність гранули та таким чином зменшить швидкість розчинення.

Визначення розчинення здійснювали відповідно за загальною методикою Фармакопеї Сполучених Штатів з застосуванням Обладнання 2 з соляною кислотою (pH1,3) та розчином, забуференим хлоридом натрію при температурі 37 °C ±0,5 °C та зі швидкістю перемішування у 50 об/хв. Вилучення зразків середовища розчинника здійснювали через 15, 30 та 60 хв. після початку перемішування з наступним визначенням концентрації сполуки Формули (I) у розчині з допомогою УФ-спектроскопії з довжиною хвилі у 311 нм, порівнюючи її зі стандартним зовнішнім

розчином. Отримані профілі розчинення наведено на Фіг. 1, та дані розчинення наведено в Таблиці 6.

Таблиця 6

№ аналізу	15 хв.	30 хв.	60 хв.
1	67,4	76,1	85,8
2	42,9	50,7	62,6
3	100,6	99,9	100,3
4	65,3	77,0	86,1
5	29,4	43,8	53,1
6	92,4	95,1	96,7
7	48,1	55,5	65,7
8	100,1	99,3	99,7
9	53,2	63,4	78,0
10	54,9	63,4	74,4

5 Приклад 2: Оцінка плівкоутворення на пуансоні для десяти альтернативних форм таблеток.

Десять різних прототипів таблеток було отримано шляхом вологого гранулювання композиції з застосуванням способів, добре відомих фахівцям у цій галузі. Склад та спосіб виробництва кожної з цих таблеток описано у Прикладі 1.

10 Прилипання матеріалу до поверхонь пуансону для виробництва таблеток (далі позначено, як "плівкоутворення") є добре відомим дефектом, який виникає при виробництві таблеток (Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 93(2), 2004). Ступінь плівкоутворення для кожної композиції було оцінено візуальним шляхом, та результати досліджень наведено в Таблиці 7.

Таблиця 7

№ аналізу	Плівкоутворення
1	★ ★
2	★ ★ ★
3	★
4	відсутнє
5	відсутнє
6	★
7	★ ★
8	★ ★ ★
9	відсутнє
10	відсутнє

★ - незначне,
 ★ ★ - помірне,
 ★ ★ ★ - сильне.

15 Приклад 3: Оцінка водопоглинання для десяти альтернативних форм таблеток.

Десять різних прототипів таблеток було отримано шляхом вологого гранулювання композиції з застосуванням способів, добре відомих фахівцям у цій галузі. Склад та спосіб виробництва кожної з цих таблеток описано у Прикладі 1.

20 Ступінь водопоглинання вимірювали для кожної композиції (див. Таблицю 8). Протягом одного місяця таблетки піддали впливу навколишнього середовища з контрольованими умовами зберігання (температура 40°C та 75 % відносної вологості).

Таблиця 8

№ аналізу	Водопоглинання (% у масовому відношенні)
1	8,5
2	7,9
3	32,2
4	13,5
5	27,9
6	4,4
7	7,6
8	32,2
9	9,1
10	8,8

Приклад 4: Оцінка ефективності розчинення для 19 додаткових альтернативних форм таблеток.

- 5 Аналіз 6 (Приклади 1, 2 та 3) було вибрано для подальшого розвитку, оскільки, незважаючи на інші композиції, було відмічено наявність помітного покращення розчинення при рН 1,3 (Фіг. 1), а також поліпшення результатів плівкоутворення на пуансоні (Таблиця 7) та низьке водопоглинання (Таблиця 8).

- 10 Додаткові різні 19 прототипів таблеток було отримано шляхом вологого гранулювання композиції з застосуванням способів, добре відомих фахівцям у цій галузі. Склад кожної з цих таблеток був якісно схожим до складу композиції, наведеної у Аналізі 6. Кількісний склад композицій наведено в Таблиці 9.

Таблиця 9

№ аналізу	Сполука Формули (I) (% у масовому відношенні)	MCC (% у масовому відношенні)	Маніт (% у масовому відношенні)	Mag carb (% у масовому відношенні)	HPC (% у масовому відношенні)	SSG (% у масовому відношенні)	SSF (% у масовому відношенні)	Додавання води (% у масовому відношенні)
1	21,3	0,0	59,7	10,0	1,0	5,0	3,0	20,10
2	21,3	30,0	29,7	10,0	1,0	5,0	3,0	26,20
3	21,3	0,0	39,7	30,0	1,0	5,0	3,0	15,00
4	21,3	34,8	0,0	34,8	1,0	5,0	3,0	45,00
5	21,3	0,0	57,7	10,0	3,0	5,0	3,0	20,00
6	21,3	30,0	27,7	10,0	3,0	5,0	3,0	35,00
7	21,3	0,0	37,7	30,0	3,0	5,0	3,0	15,00
8	21,3	33,8	0,0	33,8	3,0	5,0	3,0	40,20
9	21,3	0,0	54,7	10,0	1,0	10,0	3,0	20,00
10	21,3	30,0	24,7	10,0	1,0	10,0	3,0	30,00
11	21,3	0,0	34,7	30,0	1,0	10,0	3,0	30,40
12	21,3	32,3	0,0	32,3	1,0	10,0	3,0	40,00
13	21,3	0,0	52,7	10,0	3,0	10,0	3,0	20,30
14	21,3	30,0	22,7	10,0	3,0	10,0	3,0	32,50
15	21,3	0,0	32,7	30,0	3,0	10,0	3,0	32,40
16	21,3	31,3	0,0	31,3	3,0	10,0	3,0	35,30
17	21,3	15,0	31,2	20,0	2,0	7,5	3,0	40,00
18	21,3	15,0	31,2	20,0	2,0	7,5	3,0	40,00
19	21,3	15,0	31,2	20,0	2,0	7,5	3,0	40,30

- 15 Описані в Таблиці 9 Сполуку Формули (I) та наповнювачі (з загальною масою партії приблизно у 1,5 кг) завантажили у міксер-гранулятор (Colette Gral 10) та перемішали. Потім до

порошків додали очищену воду (у межах 15-45 % у масовому відношенні, як наведено в Таблиці 9) з подальшим перемішуванням до отримання прийнятної вологої маси (протягом приблизно 3 – 14 хв. при 420 об/хв.) Отримані гранули підсушили до прийнятного значення вологовмісту (≤ 2 % у масовому відношенні втрати при сушінні) з застосуванням сушарки для сушіння у псевдозрідженому шарі (Aeromatic Strea 1) зі внутрішньою температурою повітря у 80°C. Підсушені гранули піддали розмелюванню з застосуванням сита прийнятного розміру (1,4 мм, Quadro Comil U3).

Потім до гранул додали SSF та суміш перемішували (мішалка Copley, Mobile Blender з барабаном на 7,5 л.) протягом 5 хв. при 25 об/хв. перед пресуванням у ядра таблеток з застосуванням загальноприйнятного обладнання для виробництва таблеток (таблеточний прес Korch XL100)

Визначення розчинення здійснювали відповідно за загальною методикою Фармакопеї Сполучених Штатів з застосуванням Обладнання 2 з соляною кислотою (pH1,3) та розчином, забуференим хлоридом натрію при температурі $37 \pm 0,5$ °C та зі швидкістю перемішування у 50 об/хв. Вилучення зразків середовища розчинника здійснювали через 15, 30 та 60 хв. після початку перемішування з наступним визначенням концентрації сполуки Формули (I) у розчині з допомогою УФ-спектроскопії з довжиною хвилі у 311 нм, порівнюючи її зі стандартним зовнішнім розчином. Отримані профілі розчинення наведено в Фіг. 2, та дані розчинення наведено в Таблиці 10.

Таблиця 10

№ аналізу	15 хв.	30 хв.	60 хв.
1	82,6	91,3	91,8
2	68,9	78,6	89,2
3	67,5	77	86,3
4	101,1	100,7	100,2
5	91,7	97,8	99,8
6	96,9	97	97,5
7	61,8	73,9	89,9
8	107,2	106,9	107,9
9	54,5	69,4	84,9
10	98,6	93,6	98
11	92,9	97,9	101,3
12	104,3	108,7	112,8
13	106,3	108,1	108,5
14	101,1	100,8	101,1
15	100	99,5	100,4
16	97,5	99,9	101,3
17	97,9	88,7	98,3
18	86	94,5	100,4
19	82,6	91,3	91,8

Приклад 5: Оцінка хімічної стійкості 16 альтернативних форм таблеток.

16 різних прототипів таблеток було отримано шляхом вологого гранулювання композиції з застосуванням способів, добре відомих фахівцям у цій галузі. Склад та спосіб виробництва кожної з цих таблеток наведено у Таблиці 11.

Таблиця 11

Порядок аналізу	Головний наповнювач	Другорядний наповнювач	Розпушувач	Зв'язувальну речовину	ПАР	Мастило
1	маніт	DCPA	L-HPC	HPC	відсутній	SSF
2	маніт	DCPD	SSG	HPC	відсутній	SSF
3	маніт	DCPD	L-HPC	HPC	SLS	MgST
4	маніт	DCPA	SSG	HPMC	SLS	SSF
5	маніт	DCPA	L-HPC	HPMC	відсутній	MgST
6	MCC	DCPA	SSG	HPMC	відсутній	SSF
7	MCC	DCPA	L-HPC	HPC	SLS	SSF
8	маніт	DCPD	L-HPC	HPMC	SLS	SSF
9	MCC	DCPD	L-HPC	HPMC	відсутній	SSF
10	MCC	DCPA	L-HPC	HPMC	SLS	MgST
11	MCC	DCPA	SSG	HPC	відсутній	MgST
12	MCC	DCPD	L-HPC	HPC	відсутній	MgST
13	маніт	DCPA	SSG	HPC	SLS	MgST
14	маніт	DCPD	SSG	HPMC	відсутній	MgST
15	MCC	DCPD	SSG	HPMC	SLS	MgST
16	MCC	DCPD	SSG	HPC	SLS	SSF

Описані у Таблиці 11 Сполука Формули (I) та наповнювачі (за виключенням мастил) з загальною масою партії приблизно у 50 г завантажили у міксер-гранулятор (Mi-Pro, об'єм резервуару 500 мл) та перемішали. Потім до порошоків додали очищену воду (приблизно 10 мл/хв.) з подальшим перемішуванням до отримання прийнятної вологої маси. Отримані гранули підсушили до прийнятного значення вологовмісту ($\leq 2\%$ у масовому відношенні втрати при сушінні) з застосуванням сушарки для сушіння у псевдозрідженому шарі (Vector, MFL.01). Підсушені гранули піддали розмелюванню з застосуванням сита прийнятного розміру (1 мм, Quadro Comil U3). Потім до гранул додали мастило та суміш перемішували (WAB turbula) протягом 4 хв. при 24 об/хв. перед пресуванням у ядра таблеток з застосуванням загальноприйнятого обладнання для виробництва таблеток (таблеточний прес Manesty F3)

Загальний рівень забруднень було виміряно шляхом введення отриманого зразка та стандартних розчинів у систему для рідкісної хроматографії, вибрану для забезпечення відокремлення сполуки Формули (I) від органічних забруднень та наповнювачів. Хроматографічні відповіді, отримані завдяки впливу сполуки Формули (I) та органічних домішок, було виміряно з застосуванням УФ-детектора з довжиною хвилі 245 нм. Наявну у зразках відповідь, спричинену впливом сполуки Формули (I) порівняли з відповіддю у стандартному зразку з наступним обчисленням отриманих результатів. Рівень органічних забруднень було обчислено у вигляді відсотка у масовому відношенні. Еквівалентну відповідь було передбачено отримати сполукою за Формулою (I) та органічними забрудненнями.

Зразки зберігали у контрольованих умовах навколишнього середовища протягом чотирьох тижнів при температурі 60°C та 80 % відносної вологості. Після аналізу, вміст зразків, які містили SSF дорівнював $0,99 \pm 0,36\%$ (середнє значення \pm відсоток стандартного відхилення) та вміст зразків, які містили MgSt дорівнював $1,93 \pm 1,34\%$ (середнє значення \pm відсоток стандартного відхилення).

Приклад 6: Оцінка ефективності розчинення зі змінною концентрацією SSF та застосуванням альтернативного мастила.

Повного обсягу вивільнення для кожного з прототипів композицій, наведених у Прикладі 4 (рН 6,8, фосфатний забуферний розчин) досягнуто не було. Також було досліджено вплив мастила та з допомогою способу вологого гранулювання з застосуванням способів, добре відомих фахівцям у цій галузі було отримано п'ять різних прототипів таблеток. Склад кожної з цих таблеток описано в Таблиці 12.

Таблиця 12

Аналіз	Розмелені гранули з варіанту композиції (Таблиця 5)	SSF (% у масовому відношенні)	Glydb (% у масовому відношенні)
0 % SSF	17-18	0,0	дані відсутні
1 % SSF	17-18	1,0	дані відсутні
2 % SSF	17-18	2,0	дані відсутні
5 % SSF	17-18	5,0	дані відсутні
3 % Glydb	17-18	дані відсутні	3,0

Зазначені у Прикладі 4 (Таблиця 9) розмелені незможені гранули прототипних варіантів 17 та 18 (еквівалентні композиції) об'єднали з прийнятною кількістю мастила, наведеною в Таблиці 12 та суміш перемішали (WAB turbula) протягом 5 хв. при 25 об/хв., після чого її піддали пресуванню у ядра таблеток з застосуванням загальноприйнятого обладнання для отримання таблеток (мініпрес RIVA).

Визначення розчинення здійснювали відповідно за загальною методикою Фармакопеї Сполучених Штатів з застосуванням Обладнання 2 (pH 6,8, фосфатний забуферний розчин) при температурі $37 \pm 0,5$ °C та зі швидкістю перемішування у 75 об/хв. Вилучення зразків середовища розчинника здійснювали через 15, 30, 45 та 60 хв. після початку перемішування з наступним визначенням концентрації сполуки Формули (I) у розчині з допомогою УФ-спектроскопії з довжиною хвилі у 298 нм, порівнюючи її зі стандартним зовнішнім розчином. Отримані профілі розчинення наведено в Фіг. 3, та дані розчинення наведено в Таблиці 13.

Таблиця 13

Аналіз	15 хв.	30 хв.	45 хв.	60 хв.
0 % SSF	85	94	97	99
1 % SSF	83	91	94	96
2 % SSF	74	81	86	89
5 % SSF	65	71	74	76
3 % Glydb	83	93	97	99

Приклад 7: Оцінка таблеток зі сполукою Формули (I), отриманих з застосуванням різних мастил.

Три різних прототипи таблеток було отримано шляхом вологого гранулювання композиції з застосуванням способів, добре відомих фахівцям у цій галузі. Опис складу кожної з цих таблеток (в тому числі з застосуванням ряду мастил, як-то MgSt, SSF та Glydb) наведено нижче.

Фармацевтична композиція містить наступні компоненти (% у масовому відношенні):

	Композиція А (% у масовому відношенні)	Композиція В (% у масовому відношенні)	Композиція С (% у масовому відношенні)
Активний фармацевтичний інгредієнт	Сполука за Формулою (I) 10,0	Сполука за Формулою (I) 21,3	Сполука за Формулою (I) 21,3
Головний наповнювач	Маніт 60,0	Маніт 31,2	Маніт 31,2
Другорядний наповнювач	DCPD 20,0	MCC 15,0	MCC 15,0
Наповнювач третього порядку		MgCO ₃ 2,0	MgCO ₃ 2,0
Розпушувач	SSG 5,0	SSG 7,5	SSG 7,5
Зв'язувальну речовину	HPMC 4,0	HPC 2,0	HPC 2,0
Мастило	MgSt 1,0	SSF 3,0	Glydb 3,0

Виробничі процеси для Композицій А, В та С наведені, відповідно, у Прикладі 5, Прикладі 4 та Прикладі 6. Також було здійснено оцінку ефективності розчинення таблетки (Таблиця 14).

Визначення розчинення здійснювали відповідно за загальною методикою Фармакопеї Сполучених Штатів з застосуванням Обладнання 2 (pH 6,8, фосфатний забуферний розчин) при температурі $37 \pm 0,5$ °C та зі швидкістю перемішування у 50 об/хв. Вилучення зразків середовища розчинника здійснювали через 15, 30 та 60 хв. після початку перемішування з

наступним визначенням концентрації сполуки Формули (I) у розчині з допомогою УФ-спектроскопії з довжиною хвилі у 298 нм, порівнюючи її зі стандартним зовнішнім розчином.

Таблиця 14

Композиція	15 хв.	30 хв.	60 хв.
A	55,8	82,5	88,3
B	69,3	76,3	78,1
C	79,0	88,2	93,7

- 5 Композицію C обрали для застосування у наступних дослідженнях, оскільки вона, на відміну від інших композицій (i) не містила MgSt, який в середньому надавав більше забруднень, ніж SSF (Приклад 5), (ii) не містила SSF, включення якого може вплинути на ступінь вивільнення при розчиненні (Фіг. 3), та (iii) мала прийнятну ефективність розчинення у фізіологічно прийнятному діапазоні pH (Таблиця 15).

10

Таблиця 15

Композиція C	15 хв.	30 хв.	60 хв.
pH1,3	98,2	101,5	102,0
pH6,8	79,0	88,2	93,7

Приклад 8: Оцінка ефективності розчинення 10 альтернативних композицій у таблетках.

10 альтернативних прототипів таблеток було отримано шляхом вологого гранулювання композиції з застосуванням способів, добре відомих фахівцям у цій галузі. Склад кожної з цих таблеток був якісно схожим до Композиції C (Приклад 7). Кількісний склад досліджуваних композицій наведено в Таблиці 16.

15

Таблиця 16

Композиція	API (% у масов. відношенні)	MgCO ₃ (% у масов. відношенні)	Glydb (% у масов. відношенні)	Маніт (% у масов. відношенні)	MCC (% у масов. відношенні)	SSG (% у масов. відношенні)	HPC (% у масов. відношенні)
1	10	15	8	38,72	18,78	7,5	2
2	40	25	8	11,67	5,83	7,5	2
3	10	25	1	36,79	17,71	7,5	2
4	40	15	1	23,29	11,21	7,5	2
5	40	25	8	11,67	5,83	7,5	2
6	10	15	1	43,55	20,95	7,5	2
7	40	25	1	16,54	7,96	7,5	2
8	10	25	8	31,67	15,83	7,5	2
9	21,33	20	3	31,17	15	7,5	2
10	21,33	20	3	31,17	15	7,5	2

Описані у Таблиці 16 Сполуку Формули (I) та наповнювачі (за виключенням мастила) з загальною масою партії приблизно у 250 г завантажили у міксер-гранулятор (Diosna, об'єм резервуару 1 літр, P1/6) та перемішали. Потім до порошоків додали очищену воду (приблизно 10 мл/хв.) з подальшим перемішуванням до отримання прийнятної вологої маси. Отримані гранули підсушили до прийнятного значення вологовмісту (≤ 2 % у масовому відношенні втрати при сушінні) з застосуванням сушарки для сушіння у псевдозрідженому шарі (Aeromatic Strea 1).

20

25

Підсушені гранули піддали розмелюванню з застосуванням сита прийнятного розміру (1,4 мм, Quadro Comil U3).

Потім до гранул додали мастило та суміш перемішували (WAB turbula) протягом 10 хв. при 55 об/хв., після чого гранули піддали пресуванню у ядра таблеток (кожне ядро нормалізували до вмісту 80 мг сполуки за Формулою 1) з застосуванням загальноприйнятного обладнання для виробництва таблеток (таблеточний прес Riva Piccola) з нормалізованим тиском 100 мПа.

30

Також було здійснено оцінку ефективності розчинення таблетки (Таблиця 17 та 18). Визначення розчинення здійснювали відповідно за загальною методикою Фармакопеї Сполучених Штатів з застосуванням Обладнання 2 з фосфатним забуферним розчином (pH

- 6,8), розчином соляної кислоти (рН 1,3) та розчином хлориду натрію при температурі 37 °C ±0,5 °C та зі швидкістю перемішування у 50 об/хв. Вилучення зразків середовища розчинника здійснювали через 15, 30 та 60 хв. після початку перемішування з наступним визначенням концентрації сполуки Формули (I) у розчині з допомогою УФ-спектроскопії з довжиною хвилі у 311 нм (для розчину з рН 1,3) або 298 нм (для розчину з рН 6,8), порівнюючи її зі стандартним зовнішнім розчином. Результати розчинення наведено в Таблиці 17/ Фіг. 4 (рН 1,3) та Таблиці 18/ Фіг. 5 (рН 6,8).

Таблиця 17

Композиція	15 хв.	30 хв.	60 хв.
1	104	102	102
2	84	90	93
3	95	94	94
4	72	79	87
5	78	90	95
6	111	110	110
7	91	93	95
8	100	98	98
9	98	97	98
10	96	95	96

Таблиця 18

Композиція	15 хв.	30 хв.	60 хв.
1	67	86	97
2	38	56	73
3	55	72	84
4	38	58	77
5	36	54	72
6	83	98	105
7	56	75	87
8	71	86	93
9	56	77	91
10	47	68	84

10

Приклад 9: Оцінка плівкоутворення на пуансоні для десяти альтернативних композицій таблеток.

- Десять різних прототипів таблеток було отримано шляхом вологого гранулювання композиції з застосуванням способів, добре відомих фахівцям у цій галузі. Склад та спосіб виробництва кожної з цих таблеток описано у Прикладі 8.

Прилипання матеріалу до поверхонь пуансону для виробництва таблеток (далі позначено, як "плівкоутворення") є добре відомим дефектом, який виникає при виробництві таблеток (Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 93(2), 2004). Ступінь плівкоутворення для кожної композиції було оцінено візуальним шляхом, та результати досліджень наведено в Таблиці 19.

20

Таблиця 19

№ аналізу	Плівкоутворення
1	відсутнє
2	відсутнє
3	★ ★
4	★ ★
5	відсутнє
6	★ ★
7	★ ★ ★
8	відсутнє
9	відсутнє
10	відсутнє

★ - незначне,
 ★ ★ - помірне,
 ★ ★ ★ - сильне.

- Відсутність плівкоутворення було спостережено для композицій, які містили 3-8 % у масовому відношенні гліцеролу дибегенат. Помірні та сильні рівні плівкоутворення на пуансоні у застосованих умовах процесу було спостережено для композицій, які містили 1 % у масовому відношенні гліцеролу дибегенат.

Приклад 11: Оцінка розчинення альтернативної композиції у вигляді таблетки.

- Одну альтернативну композицію у вигляді таблетки було отримано шляхом вологого гранулювання з застосуванням способів, добре відомих фахівцям у цій галузі. Композиція ядра таблетки є кількісно подібною до Композиції С (Приклад 7) та покриття її оболонкою здійснили з застосуванням загальноприйнятого способу покриття таблеток для покращення зовнішнього вигляду. Кількісний склад композиції ядра таблетки наведено в Таблиці 20.

Таблиця 20

Компонент	Відсоткова частина композиції (% у масовому відношенні)
AZD4547	21,33
Маніт	31,17
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH101)	15
карбонат магнію (важкий)	20
Натрію крохмальгліколят	7,5
Гідроксипропілцелюлоза	2
Гліцеролу дибегенат	3

- Для покриття плівкою було застосовано прийнятну суміш наповнювачів від Colorcon, яка мала назву Opadry II бежевий.
- Описані в Таблиці 20 сполуку Формули (I) та наповнювачі (за виключенням мастил) з загальною масою партії приблизно 5 кг завантажили у міксер-гранулятор (Gral 25) та перемішали. Потім до порошків додали очищену воду (зі швидкістю приблизно 166 мл/хв.) з подальшим перемішуванням до отримання прийнятної вологої маси. Отримані гранули підсушили до прийнятного значення вологовмісту (≤ 2 % у масовому відношенні втрати при сушінні) з застосуванням сушарки для сушіння у псевдозрідженому шарі (Glatt 59P). Підсушені гранули піддали розмелюванню з застосуванням сита прийнятного розміру (1,4 мм, Quadro Comil U3).
- Потім до гранул додали мастило та суміш перемішували (Copley Mobile Blender з об'ємом контейнера 7,5 л.) протягом 5 хв. при 25 об/хв., після чого гранули піддали пресуванню у ядра таблеток з застосуванням загальноприйнятого обладнання для виробництва таблеток (таблеточний прес Riva Piccola-Nova) з досягненням цільової компресійної маси у 375 мг. Далі ядра таблеток покрили плівковим покриттям з застосуванням загальноприйнятого обладнання для такого покриття (O'Hara Labcoat II-X) з досягненням збільшення маси таблетки на 3 % у масовому відношенні.

Також було здійснено оцінку ефективності розчинення таблетки (Таблиця 21).

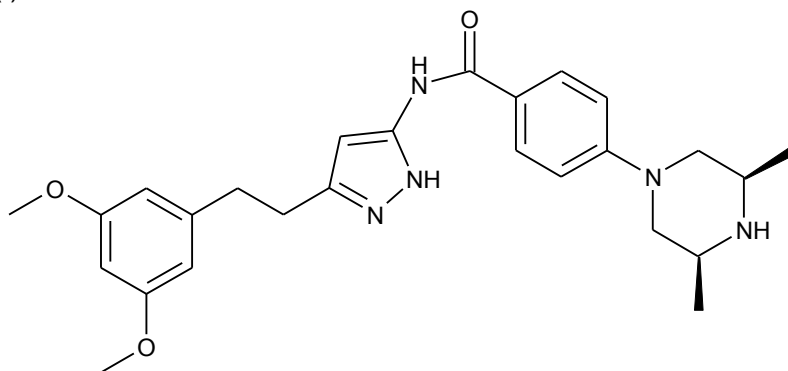
Визначення розчинення здійснювали відповідно за загальною методикою Фармакопеї Сполучених Штатів з застосуванням Обладнання 2 з фосфатним розчином (pH 6,8), розчином соляної кислоти (pH 1,3) та розчином хлориду натрію при температурі 37 °C ±0,5 °C та зі швидкістю перемішування у 50 об/хв. Вилучення зразків середовища розчинника здійснювали через 15, 30 та 60 хв. після початку перемішування з наступним визначенням концентрації сполуки Формули (I) у розчині з допомогою УФ-спектроскопії з довжиною хвилі у 311 нм (для розчину з pH 1,3) або 298 нм (для розчину з pH 6,8), порівнюючи її зі стандартним зовнішнім розчином.

Таблиця 21

	15 хв.	30 хв.	60 хв.
pH1,3	95	101	103
pH6,8	75	87	93

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, що містить більше 10 % у масовому відношенні сполуки Формули (I)



та певну кількість лужної шипучої речовини, достатню для забезпечення задовільного розчинення in vitro, та додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, що містить 15-40 % у масовому відношенні сполуки Формули (I).

3. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, що містить 15-25 % у масовому відношенні лужної шипучої речовини.

4. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, що містить 15-25 % у масовому відношенні сполуки Формули (I) та 15-25 % у масовому відношенні шипучої речовини, та один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

5. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, в якій шипучою речовиною є карбонат магнію.

6. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, що містить 0,25-8 % у масовому відношенні альтернативного мастила.

7. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, що містить 2,5-3,5 % у масовому відношенні альтернативного мастила.

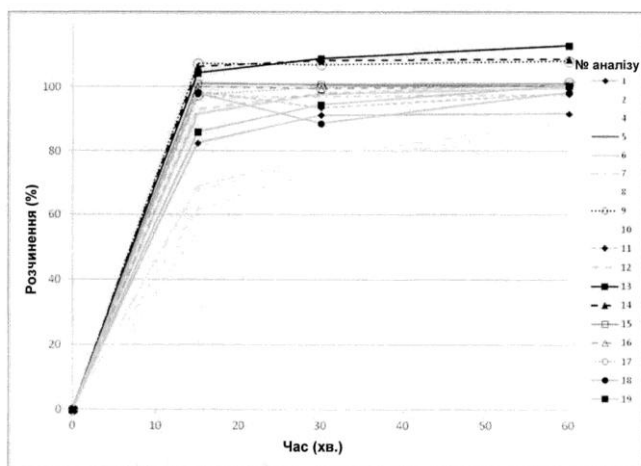
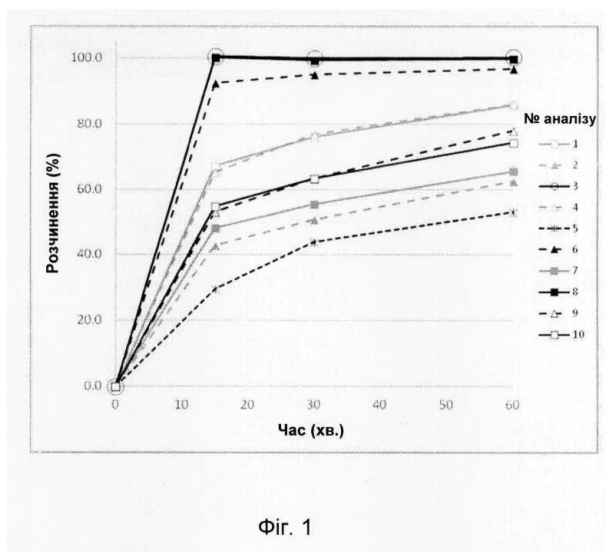
8. Фармацевтична композиція за п. 6 або 7, в якій альтернативним мастилом є гліцеролу дибегенат.

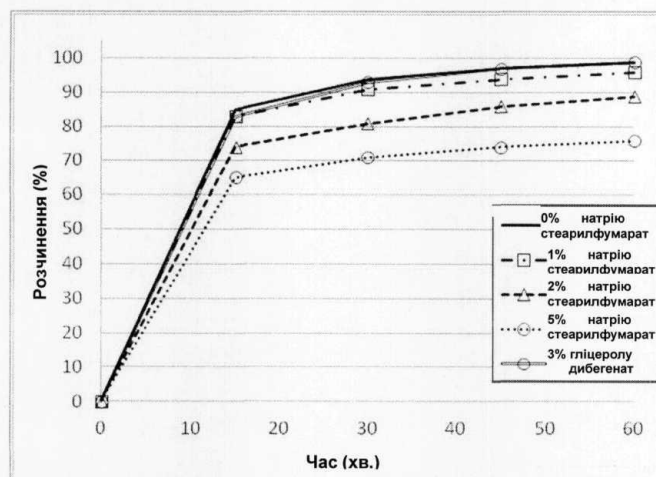
9. Композиція, отримана шляхом вологого гранулювання, що містить сполуку Формули (I), воду, лужну шипучу речовину, додатковий наповнювач (наповнювачі), зв'язувальну речовину (зв'язувальні речовини) та розпушувач (розпушувачі).

10. Композиція, отримана шляхом вологого гранулювання, що містить 15-25 % у масовому відношенні сполуки Формули (I) та 15-25 % у масовому відношенні лужної шипучої речовини, та додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

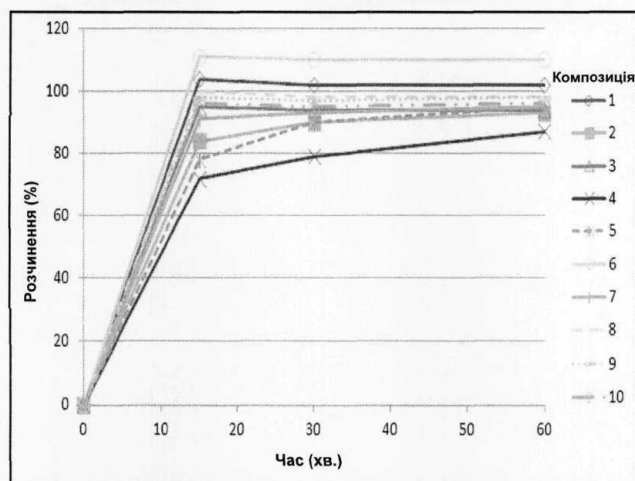
11. Композиція, отримана шляхом ущільнення вальцюванням, яка містить 15-25 % у масовому відношенні сполуки Формули (I) та 15-25 % у масовому відношенні лужної шипучої речовини, та додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

12. Композиція, отримана шляхом прямого пресування, яка містить 15-25 % у масовому відношенні сполуки Формули (I) та/або її гідрату та 15-25 % у масовому відношенні лужної шипучої речовини, та додатково містить один або декілька фармацевтично прийнятних інгредієнтів.

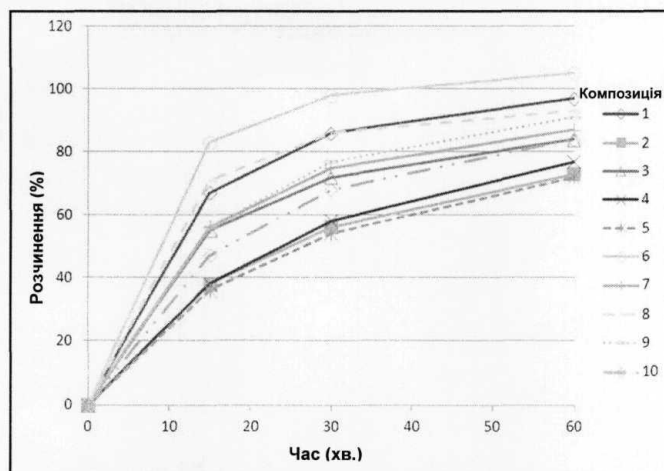




Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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