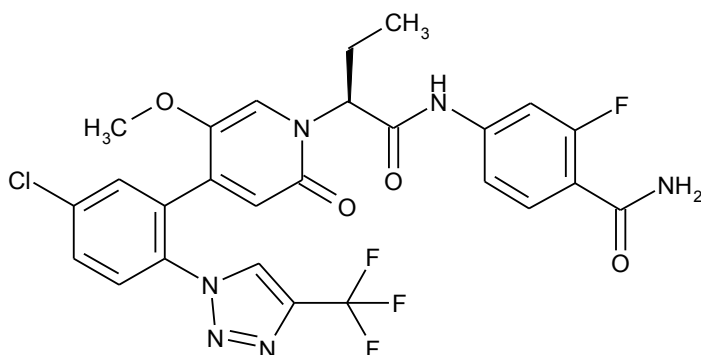


Цей винахід відноситься до аморфних твердих дисперсій (ASD) та твердих фармацевтичних лікарських форм для перорального застосування, що включають (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-добензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)), який відрізняється тим, що діюча речовина (I) негайно вивільняється з аморфних твердих дисперсій (ASD) та твердих лікарських форм для перорального застосування, а також способи їх приготування, застосування як лікарських засобів, а також застосування для лікування та/або профілактики захворювань, зокрема серцево-судинних розладів, переважно тромботичних або тромбоемболічних розладів, і набряків, а також офтальмологічних розладів.

Активна речовина (I), (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-добензенагептафан-7⁴-карбоксамід, також відомий як 4-((2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]феніл}-5-метокси-2-окспіридин-1(2H)-іл]бутаноїл)аміно)-2-фторбензамід, відома з WO 2017/005725 і має таку формулу:



Активна речовина (I)

Активна речовина (I) діє як інгібітор фактора XIa і, завдяки цьому специфічному механізму дії, після перорального застосування є корисним для лікування та/або профілактики розладів, переважно тромботичних або тромбоемболічних розладів та/або тромботичних або тромбоемболічних ускладнень, зокрема серцево-судинних розладів, включаючи ішемічну хворобу серця, стенокардію, інфаркт міокарда або тромбоз стента, а також розладів у цереброваскулярних артеріях та інших розладів, що призводять до транзиторних ішемічних атак (TIA), ішемічних інсультів, включаючи кардіоемболічні та некардіоемболічні інсульти, та/або розладів периферичних артерій, що призводять до захворювань периферичних артерій, включаючи оклюзію периферичних артерій, гостру ішемію кінцівок, ампутації, реоклюзії та рестенози після таких втручань, як ангіопластика, імплантація стента або шунтування, та/або тромбоз стента.

Розробити тверду лікарську форму для перорального застосування, активна речовина (I), (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-добензенагептафан-7⁴-карбоксамід, застосовується у вигляді аморфної форми або кристалічної модифікації I, або у вигляді суміші аморфної форми та кристалічної модифікації I.

У разі захворювань, які потребують тривалого лікування, або для довготривалої профілактики захворювань рекомендується зберігати частоту прийому ліків якомога нижчою, а розмір таблеток - якомога меншим. Це не тільки зручніше для пацієнта, але й підвищує надійність лікування за рахунок зменшення недоліків нерегулярного прийому (покращення комплаєнсу). Для підвищення комплаєнсу, особливо у пацієнтів похилого віку, таблетки повинні бути якомога меншими, тобто мати високу концентрацію активної речовини, особливо з урахуванням високих дозувань.

Під час розробки було виявлено, що активна речовина (I) доступна щонайменше у двох твердих формах, аморфній формі та кристалічній модифікації I. Також під час розробки було виявлено, що відносна біодоступність у щурів знижується до 11 % при введенні кристалічної модифікації I активної речовини (I). Крім того, поведінка розчинення твердих лікарських форм для перорального застосування є гіршою, коли тверді лікарські форми для перорального застосування, такі як таблетки, виготовлені стандартними методами, відомими фахівцям у даній галузі, містять кристалічну модифікацію I активної речовини (I). Крім того, активна речовина (I) доступна у двох енантіомерних формах, з яких одна форма є неефективною in-vivo.

Таким чином, метою розробки було створення твердих лікарських форм для перорального застосування, до складу яких входять (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-добензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)), де тверда лікарська форма для перорального застосування демонструє кращу розчинність і хорошу біодоступність активної речовини (I). Крім того, енантіомерна чистота діючої речовини (I) повинна бути збережена не тільки в твердій лікарській формі, але і в процесі її виробництва. Необхідно досягти високого лікарського навантаження (> 20 % активної речовини (I) на лікарську форму), щоб забезпечити мінімальний розмір таблетки. Крім того, аморфна форма активної речовини (I) повинна бути стабільною в твердих лікарських формах під час тривалого зберігання.

Досить вражає, але тверда лікарська форма, що складається з аморфної твердої дисперсії (ASD), в якій активна речовина (I) присутня в аморфній формі, демонструє чудову поведінку при розчиненні та хорошу біодоступність. Крім того, енантіомерна чистота активної речовини (I) може бути збережена не тільки в аморфній твердій дисперсії (ASD), але і в твердій лікарській формі, а також в процесі отримання цієї форми способом вологої грануляції, при цьому може бути досягнуте високе лікарське навантаження (> 20 % активної речовини (I)).

на лікарську форму). Аморфна форма активної речовини (I) стабілізується допоміжними речовинами в аморфній твердій дисперсії (ASD). Оскільки активна речовина (I) не стабілізована в стандартній ІЧ-таблетці, розчинення і біодоступність не можуть бути досягнуті за допомогою стандартних підходів до формулювання, які не інгібують кристалізацію аморфної активної речовини (I). Кристалізація активної речовини (I) призводить до зниження швидкості розчинення та біодоступності активної речовини (I).

Крім того, виробничий спосіб з комбінацією певних допоміжних речовин та комбінацією певних розчинників дозволяє розпочати спосіб отримання діючої речовини (I) в аморфній формі та/або в кристалічній модифікації I і отримати тверду лікарську форму для перорального застосування, що складається з таких компонентів (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифтор-метил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенаптафен-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)), де аморфна форма активної речовини (I) стабілізована в аморфній твердій дисперсії (ASD).

У контексті цього винаходу застосовується термін "аморфна тверда дисперсія" (ASD), тоді як у літературі деякі автори застосовують термін "твердий розчин", який має те саме значення, що й тверда дисперсія в контексті цього винаходу.

Далі різні типи твердих дисперсій (тверді розчини, розчини скла, скляні суспензії, аморфні осади в кристалічному носії, евтектики або монотектики, утворення сполук або комплексів та їх комбінації) спільно називають твердою дисперсією.

У контексті цього винаходу термін "кристалізація" означає кристалізацію, оскільки активна речовина раніше не була кристалічною, та/або перекристалізацію, оскільки активна речовина була кристалічною, потім була переведена в аморфну форму, стабілізована в аморфній формі і згодом знову кристалізується.

"Матрицею" згідно з цим винаходом є полімерні допоміжні речовини, неpolімерні допоміжні речовини та їх комбінації, здатні розчиняти або диспергувати активну речовину (I). У контексті цього винаходу "матриця" складається з комбінації "твердої дисперсійної основи" і "носія", що застосовуються в процесі отримання аморфної твердої дисперсії (ASD). Таким чином, "матриця" стає невід'ємною частиною аморфної твердої дисперсії (ASD). У рівні техніки деякі автори застосовують термін "носії" замість "матриця" або замість "матричний агент".

Аморфні тверді дисперсії (АТД) та способи їх отримання як такі відомі.

C. Leuner та J. Dressman, Eur. J. Pharm. Biopharm., 50 (2000) 47-60, поділяють способи отримання твердих дисперсій умовно на способи гарячого розплаву і способи з застосуванням розчинників. На думку C. Leuner та J. Dressman, застосування екструзії гарячого розплаву для отримання твердих дисперсій розглядається як спосіб, що є способом вибору для отримання твердих дисперсій. Автори віддають перевагу екструзії гарячим розплавом як безрозчинному способу, оскільки невеликі зміни в умовах, що застосовуються для видалення розчинника, можуть призвести до досить значних змін у характеристиках продукту.

J. Breitenbach, Eur. J. Pharm. and Biopharm., 54 (2002) 107-117, класифікує найбільш актуальні технології отримання твердих дисперсій у гарячому спіновому змішуванні, введення за допомогою розпилювального сушіння, спільного випаровування, спільного осадження, сублімаційного сушіння та змішування у валках або спільного подрібнення. Загалом, відомі способи, засновані на випаровуванні розчинника, наприклад, сублімаційне сушіння, розпилювальне сушіння, вакуумне сушіння, нашарування порошків, гранул або пелет і грануляція в псевдодізненому шарі. J. Breitenbach стверджує, що тверді дисперсії демонструють різну і здебільшого непередбачувану поведінку щодо, наприклад, хімічної та фізичної стабільності.

R. J. Chokshi та ін., J. Pharm. Sci., 97(6) (2008) 2286-2298 та G.P. Andrews та ін., J. Pharm. Pharmacol. 10 62 (2010) 1580-1590, стверджують, що тверді дисперсії за своєю природою нестабільні. Твердодисперсні підходи до поліпшення розчинення лікарських засобів передбачають створення скляного розчину, в якому лікарський засіб знаходиться в метастабільному аморфному стані з високою внутрішньою енергією і питомим об'ємом. Це призводить до того, що система має тенденцію до кристалізації під час зберігання.

Вибір способу отримання та параметрів, що застосовуються, а також визначення відповідних допоміжних речовин для уникнення кристалізації також не є очевидним для фахівця в даній галузі. Згідно з N. Shah та ін., 2014, стор. 130 (fig. 4,2), для складання аморфних твердих дисперсій можна розглядати різноманітні потенційні допоміжні речовини. Не всі ці допоміжні речовини однаково придатні для приготування аморфних твердих дисперсій.

G. Van den Mooter, Drug Discovery Today: Технології, том 9 (2) (2012) e79-e85 описує застосування і отримання аморфних твердих дисперсій і зазначає, що, незважаючи на величезні дослідницькі зусилля як в академічних колах, так і у фармацевтичній промисловості, на ринок вийшло дуже мало продуктів, що базуються на технології отримання твердих дисперсій. Проблеми фізичної стабільності протягом терміну придатності визнані основною причиною цієї невідповідності.

Так звані багатокомпонентні тверді дисперсії, в яких один або більше лікарських засобів дисперговані в матриці (носії), що складається щонайменше з двох сполук, які мають властивості, здатні модифікувати або покращувати систему доставки лікарських засобів з точки зору вивільнення, проникності, термодинамічної стабільності і, таким чином, впливати на біодоступність, описані в статті L. M. De Mohac, et al. в Journal of Drug Delivery Science and Technology, 57 (2020) 101750.

K. Six et al., J. Pharm. Sci., 93 (2004) 124-131 досліджували тверді дисперсії ітраконазолу в комбінації двох полімерів (PVPVA64, сополімеру N-вінілпіролідону та вінілацетату, і Eudragit E100, сополімеру амінометакрилату) і виявили, що стабільність і швидкість розчинення твердих дисперсій, що складаються з комбінованих полімерів, перевершують ті, яких можна було б досягти, застосовуючи лише один полімер.

Однак, в роботі Y. Huang et al., Acta Pharmaceutica Sinica B, 4(1) (2014) 18-25 підкреслюється, що міжмолекулярна взаємодія лікарського засобу з полімером завжди була/є визначальним фактором у розробці та характеристиках твердих дисперсій. На стабільність твердих дисперсій також впливає поглинання вологи під час зберігання.

Наприклад, полівінілпіролідон (PVP) відомий своєю здатністю поглинати вологу, а полімери, стійкі до водопоглинання, такі як гідроксипропілметилцелюлоза ацетат сукцинат (HPMCAS), стали першим вибором для отримання стабільних твердих дисперсій, про що згадується в роботі D. T. Friesen et al., Mol. Pharm., 5(6) (2008) 1003-1019.

Залежно від комбінації лікарська речовина-носіє змінюються характеристики вивільнення твердого розчину, і тому вони є одним з основних факторів, що впливають на ефективність твердої дисперсії. C. Leuner і J. Dressman, Eur. J. Pharm. Biopharm., 50 (2000) 47-60 підкреслюють, що співвідношення лікарська речовина-носіє має бути визначене дуже ретельно, щоб знайти оптимальне співвідношення для рецептури. Швидкість вивільнення може сповільнюватися зі збільшенням кількості носія. Залежно від носія або суміші носіїв може відбуватися навіть гелеутворення, що призводить до зниження швидкості вивільнення. Таким чином, для фахівця в даній галузі не є очевидним, яку допоміжну речовину застосовувати або який технологічний процес застосовувати для отримання аморфних твердих дисперсій, що містять активну речовину(I).

Крім того, WO2020/210629 описує аморфну тверду дисперсію (ASD), що містить інгібітор фактора Xla (9R,13S)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-1-іл}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло [12,3,1,0^{2,6}] октадека -1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-один. Сполука формулюється у вигляді аморфної твердої дисперсії у фармацевтично значущих полімерах, таких як гідроксипропілметилцелюлоза ацетат сукцинат (HPMCAS), шляхом розпилювального сушіння, і аморфна тверда дисперсія має лікарське навантаження менше 20 % активної речовини (I) на лікарську форму.

Як згадувалося вище, найчастішими проблемами при приготуванні аморфної твердої дисперсії (ASD) є фізична стабільність аморфної твердої дисперсії, тип і кількість матриці, співвідношення лікарського засобу і матриці, необхідне для забезпечення необхідного збільшення швидкості вивільнення, а також вибір відповідного технологічного способу отримання і його масштабування для забезпечення фізичної і хімічної стабільності аморфної твердої дисперсії і включеного в неї лікарського засобу.

Несподівано було виявлено, що аморфна тверда дисперсія (ASD) згідно з цим винаходом, що містить активну речовину (I) з відмінною поведінкою розчинення і хорошою біодоступністю активної речовини (I), а також збереженням енантімерної чистоти активної речовини (I), залежить від а) застосовуваної матриці, б) розчинника, що застосовується у технологічному способі, та с) технологічного способу отримання. Способи та допоміжні речовини, обрані для цього винаходу, в деяких аспектах відрізняються від способів та допоміжних речовин, відомих фахівцям у даній галузі, які є загальновідомими для отримання аморфної твердої дисперсії (ASD).

а) матриця

Також несподівано було виявлено, що аморфна форма активної речовини (I), включена в аморфну тверду дисперсію згідно з цим винаходом, може бути стабілізована шляхом застосування лише одного полімеру як матриці, що також суперечить рівню техніки (K. Six et al., J. Pharm. Sic., 93 (2004) 124-131 та L. M. De Mohac, et al., Journal of Drug Delivery Science and Technology, 57 (2020) 101750), який надає перевагу багатокomпонентним системам, що містять принаймні два полімери в якості матриці.

Додатково здивувало те, що із застосуванням полівінілпіролідону (PVP) як матричного полімеру можна отримати аморфну тверду дисперсію, що містить діючу речовину (I) згідно з цим винаходом, в якій аморфна форма діючої речовини (I) стабілізується не тільки під час технологічного способу отримання, але й під час довготривалого або відкритого зберігання, на відміну від D. T. Friesen зі співавторами, де PVP описується як гірший через його водопоглинання. Дивно, але гідроксипропілметилцелюлоза ацетат сукцинат (HPMCAS) не призвів до бажаних критеріїв розчинення (вивільнення щонайменше 85 % активної речовини (I) в середовище вивільнення після періоду дослідження 30 хвилин) і може не стабілізувати активну речовину (I) в її аморфній формі, що також суперечить D. T. Friesen et al. де HPMCAS надається перевага перед PVP.

Перевагою даного винаходу є те, що аморфна форма активної речовини (I) може бути стабілізована в аморфній твердій дисперсії (ASD) шляхом застосування полівінілпіролідону (PVP) як єдиного полімеру в матриці, в результаті чого отримують тверду фармацевтичну лікарську форму з високим лікарським навантаженням (> 20 % активної речовини (I) на лікарську форму), що дозволяє отримати невеликий розмір таблеток.

б) розчинник, що застосовується у технологічному способі отримання

Дивно, але комбінація розчинників етанолу та ацетону дозволила більш ніж у 5 разів підвищити розчинність порівняно з розчинністю при застосуванні чистого етанолу і приблизно в 2 рази підвищити розчинність порівняно з розчинністю при застосуванні чистого ацетону. Розчинник в способі гранулювання дозволяє (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-добензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) може бути введений в спосіб отримання аморфної твердої дисперсії (ASD) у вигляді аморфної форми або кристалічної модифікації I, або у вигляді суміші обох форм.

с) технологічний спосіб отримання

Несподівано було виявлено, що аморфна тверда дисперсія (ASD) згідно з цим винаходом, що містить активну речовину (I), не може бути отримана екструзією гарячого розплаву, як це було запропоновано і підтримано C. Leuner і J. Dressman. Застосування способу без застосування розчинників, такого як екструзія гарячого розплаву, призвело до отримання рацемічної суміші активної речовини (I). Оскільки лише один енантімер активної речовини (I) є ефективним in-vivo, після введення аморфної твердої дисперсії, що містить активну речовину (I), отриману способом екструзії гарячим розплавом, тварині або людині спостерігається зниження біодоступності. На відміну від рівня техніки, аморфна тверда дисперсія, що містить активну речовину (I) згідно з цим винаходом, може бути отримана способом вологої грануляції, який забезпечує відтворену енантімерну чистоту в кожній отриманій партії.

Аморфна тверда дисперсія (ASD)

Цей винахід забезпечує аморфну тверду дисперсію (ASD), що містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-

дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) у фармацевтично прийнятній матриці.

Цей винахід також забезпечує аморфну тверду дисперсію (ASD), що містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) у фармацевтично прийнятній матриці та за необхідності підсолоджувачі, ароматизатори та барвники.

Цей винахід також забезпечує аморфну тверду дисперсію (ASD), в якій (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) присутній в аморфній формі.

У контексті цього винаходу фармацевтично прийнятна матриця складається з комбінації твердої дисперсійної основи та носія.

У контексті цього винаходу тверда дисперсійна основа являє собою фармацевтично прийнятний полімер, вибраний з групи, що складається з поліетиленоксиду, полівінілпіролідону (PVP), сополімеру вінілпіролідону/вінілацетату (коповідону) (наприклад, Kollidon VA64), поліалкіленгліколю (наприклад, поліетиленгліколю), гідроксиалкілцелюлози (наприклад, наприклад, гідроксипропілцелюлоза), гідроксиалкілметилцелюлоза (наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза), карбоксиметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза натрію, поліметакрилати (наприклад, типу Eudragit®), полівініловий спирт, полівінілацетат, сополімер 30 вінілового спирту/вінілацетату та їх комбінації. Переважно тверду дисперсійну основу вибирають з групи, що складається з полівінілпіролідону (PVP), сополімеру вінілпіролідону/вінілацетату (коповідону), гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, поліетиленгліколю та оксиду поліетилену. Найбільш переважною твердою дисперсійною основою є полімер полівінілпіролідон (PVP).

У контексті цього винаходу носій вибирають з груп наповнювачів, мастил, промоторів дезінтеграції, поверхнево-активних речовин, підсолоджувачів, ароматизаторів та/або барвників або їх комбінації.

(4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) і тверда дисперсійна основа присутні в аморфній твердій дисперсії (ASD) у співвідношенні активна речовина (I) до твердої дисперсійної основи від 1 до 0,5 до 1 до 20. Переважним є співвідношення активної речовини (I) до твердої дисперсійної основи від 1 до 0,5 до 1 до 10, ще більш переважним є співвідношення активної речовини (I) до твердої дисперсійної основи від 1 до 0. Від 1:5 до 1:5 і дуже переважним є співвідношення активної речовини (I) до твердої дисперсійної основи 1:2, особливо співвідношення активної речовини (I) до твердої дисперсійної основи 1:2 дозволяє отримати високе лікарське навантаження і малі розміри таблеток.

Лікарське навантаження активної речовини (I) в аморфній твердій дисперсії (ASD) становить > 20 %, а бажане лікарське навантаження в аморфній твердій дисперсії (ASD) становить ≥ 25 %.

(4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) та носій присутні в аморфній твердій дисперсії (ASD) у співвідношенні активна речовина (I) до носія від 1 до 0 до 1 до 20. Переважним є співвідношення активної речовини (I) до носія від 1 до 0 до 1 до 5 і дуже переважним є співвідношення активної речовини (I) до носія 1 до 1. Це означає, що в матриці також може бути відсутній носій.

Тверді фармацевтичні лікарські форми

Цей винахід забезпечує тверду фармацевтичну лікарську форму для перорального застосування, що складається з аморфної твердої дисперсії (ASD), яка містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) у фармацевтично прийнятній матриці.

Цей винахід забезпечує тверду фармацевтичну лікарську форму для перорального застосування, що складається з аморфної твердої дисперсії (ASD), яка містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) у фармацевтично прийнятній матриці та за необхідності підсолоджувачі, ароматизатори та барвники.

Цей винахід забезпечує тверду фармацевтичну лікарську форму для перорального застосування, що складається з аморфної твердої дисперсії (ASD), яка містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) у фармацевтично прийнятній матриці, та інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

Цей винахід забезпечує тверду фармацевтичну лікарську форму для перорального застосування, що складається з аморфної твердої дисперсії (ASD), яка містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) у фармацевтично прийнятній матриці та за необхідності підсолоджувачі, ароматизатори та барвники, та інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

Цей винахід також забезпечує тверді фармацевтичні лікарські форми для перорального застосування, що містять

a) аморфна тверда дисперсія (ASD), що містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) у фармацевтично прийнятній матриці,

b) принаймні одне мастило,

c) принаймні один промотор дезінтеграції,

d) за необхідності один або декілька наповнювачів, та

e) за необхідності одна або декілька поверхнево-активних речовин.

Крім того, даний винахід забезпечує тверді фармацевтичні лікарські форми для перорального застосування, що містять

а) аморфну тверду дисперсію (ASD), що містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-добензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) у фармацевтично прийнятній матриці,

б) принаймні одне мастило,

с) принаймні один промотор дезінтеграції,

д) за необхідності один або декілька наповнювачів, та

е) за необхідності одна або декілька поверхнево-активних речовин,

де щонайменше 85 % активної речовини (I) виділяються в середовище виділення через 30 хвилин відповідно до методу виділення Європейської Фармакопеї з використанням апарату 2 (лопатевого).

Для перорального застосування аморфна тверда дисперсія, що містить активну речовину (I), може бути сформована у тверді або рідкі препарати, такі як порошок, гранули, пелети, таблетки, пакетики, капсули, драже, жувальні таблетки, шипучі таблетки, таблетки, що диспергуються, трошки, пастилки, розплави, розчини, суспензії або емульсії, і може бути отримана згідно з способами, відомими з рівня техніки отримання фармацевтичної композиції.

Фармацевтичною лікарською формою згідно з цим винаходом є таблетка.

Фармацевтична лікарська форма згідно з цим винаходом є таблеткою негайного розсмоктування.

Фармацевтична лікарська форма згідно з цим винаходом являє собою таблетку, необов'язково вкриту оболонкою, переважно таблетка вкрита оболонкою.

Лікарське навантаження активної речовини (I) в таблетці становить > 20 %, а переважно лікарське навантаження в таблетці становить ≥ 23 %.

Фармацевтична лікарська форма згідно з цим винаходом також являє собою аморфну тверду дисперсію (ASD), що містить активну речовину (I) у матриці та, за необхідності, підсолоджувачі, ароматизатори та барвники, сформовані у саше.

(4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-добензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) присутній у таблетці у кількості від 2 мг до 100 мг, переважно у кількості від 5 мг до 50 мг, також переважно у кількості від 20 мг до 50 мг, ще більш переважно у кількості 50 мг.

Очікується, що тверда лікарська форма, особливо у формі таблетки, а також гранули аморфної твердої дисперсії (ASD) будуть стабільними при зберіганні протягом тривалого періоду часу, переважно довгостроково стабільними.

Тверда лікарська форма, особливо у формі таблетки, а також гранули аморфної твердої дисперсії (ASD) є стабільними при зберіганні протягом щонайменше 3 місяців, більш бажано протягом щонайменше 6 місяців, більш переважно протягом щонайменше 12 місяців, більш переважно протягом щонайменше 24 місяців, більш переважно протягом щонайменше 30 місяців і найбільш бажано протягом щонайменше 48 місяців.

Довгострокове зберігання означає зберігання понад 24 місяці.

Стабільне зберігання означає зберігання з деградацією активної речовини (I) не більше ніж на 10 %, переважно з деградацією активної речовини (I) не більше ніж на 3 % та зі збереженням аморфної форми активної речовини (I).

Умови зберігання для оцінки стабільності, наприклад, закритий контейнер при 25 °C/60 % відносній вологості або закритий контейнер при 30 °C/75 % відносній вологості або відкритий контейнер при 25 °C/60 % відносній вологості або відкритий контейнер при 40 °C/75 % відносній вологості (стресові умови).

Напрочуд відмінна стабільність твердої лікарської форми, що містить активну речовину (I), навіть у стресових умовах (відкрите зберігання при 40 °C і відносній вологості 75 % протягом 6 місяців), дозволяє застосовувати незахищену упаковку (наприклад, пляшки з HPDE без осушувача) для лікарської форми активної речовини (I).

У контексті цього винаходу таблетки з негайним розчиненням - це, зокрема, таблетки, які вивільняють принаймні 85 % активної речовини (I) в середовище розчинення через 30 хвилин, відповідно до способу розчинення за Європейською фармакопеею із застосуванням пристрою 2 (лопати). Швидкість обертання мішалки становить 75 об/хв (обертів за хвилину) в 900 мл середовища для розчинення.

Згідно з цим винаходом середовищем вивільнення є ацетатний буфер pH 4,5±0,1 % SDS або + 0,15 % SDS, або + 0,2 % SDS, або + 0,3 % SDS, або 0,01 М соляна кислота + 0,1 % SDS або + 0,2 % SDS. SDS є аббревіатурою для додецилсульфату натрію, який також називають лаурилсульфатом натрію.

Цей винахід також стосується застосування (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-добензенагептафан-7⁴-карбоксамід (I) для отримання твердої фармацевтичної лікарської форми для перорального введення згідно з винаходом.

Активна речовина (I) присутня у фармацевтичних лікарських формах за винаходом в аморфній формі.

Даний винахід забезпечує тверді фармацевтичні лікарські форми, в яких аморфна тверда дисперсія є по суті однорідною.

У контексті цього винаходу "допоміжними речовинами" є наповнювачі, мастила, стимулятори розпаду, поверхнево-активні речовини, підсолоджувачі, ароматизатори та барвники. Тому може статися так, що фахівець у цій галузі віднесе подібні або навіть ідентичні речовини до більш ніж однієї з вищезазначених груп речовин. Однак у контексті цього винаходу функціональні описи речовин навмисно наповнені конкретними речовинами, щоб уточнити відповідні властивості, які їм присвоєні.

Вираз "фармацевтично прийнятний" стосується тих допоміжних речовин, у межах обґрунтованого медичного висновку, придатних для використання в контакті з тканинами людини та тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції чи інших проблем чи ускладнень, співмірних із розумне співвідношення користь/ризик.

Наповнювачі, які можна застосовувати у композиції відповідно до цього винаходу, вибрані зі списку, що складається з целюлозного порошку, мікрокристалічної целюлози, силікованої мікрокристалічної целюлози,

дикальцій фосфату, трикальцій фосфату, трисилікату магнію, маніту, мальтиту, сорбіту, ксиліту, лактози (безводний або у вигляді гідрату, наприклад, моногідрат), декстроза, мальтоза, сахароза, глюкоза, фруктоза або мальтодекстрини. Кращим наповнювачем є мікрокристалічна целюлоза або лактоза або їх комбінація. Дуже переважно, щоб наповнювач не застосовувався.

Мастильні речовини запобігають прилипанню інгредієнтів, наприклад до виробничого обладнання. Змащувальні речовини, які можна застосовувати в композиції відповідно до цього винаходу, вибрані зі списку, що складається зі стеарату магнію, стеарилфумарату натрію, стеаринової кислоти, моностеарату гліцерину, монобегенату гліцерину, бегенату кальцію, гідрогенізованого рослинного жиру або олії, поліетиленгліколю та тальку. Переважними мастильними речовинами згідно з цим винаходом є ті, що вибрані зі списку, що складається зі стеарату магнію, стеаринової кислоти та тальку. Дуже переважним як мастило є стеарат магнію.

Промотори дезінтеграції розширюються і розчиняються при намоканні. Вони можуть бути застосовані для розщеплення лікарської форми в травному тракті, вивільняючи активні речовини. Промоторами дезінтеграції, придатними в контексті цього винаходу, є ті, що вибрані з переліку, що складається з альгінової кислоти, зшитого полівінілпіролідону, кукурудзяного крохмалю, модифікованого крохмалю та похідних крохмалю, таких як натрій карбоксиметилкрохмаль, похідні целюлози, такі як кармелоза кальцію (карбоксиметилцелюлоза кальцію) і кроскармелоза натрію (зшитий полімер карбоксиметилцелюлози натрію) або мікрокристалічна целюлоза, або комбінація кроскармелози натрію і мікрокристалічної целюлози. Як промотор дезінтеграції найкраще підходить кроскармелоза натрію або зшитий полівінілпіролідон. Дуже бажаним промотором дезінтеграції є кроскармелоза натрію.

Поверхнево-активні речовини - це, як правило, органічні сполуки, які є амфіфільними, тобто містять як гідрофобні групи (їхні шлами), так і гідрофільні групи (їхні голови). Таким чином, поверхнево-активна речовина містить як нерозчинний у воді (або нафторозчинний) компонент, так і водорозчинний компонент і сприяє розчиненню певних хімічних сполук. Поверхнево-активні речовини відповідно до цього винаходу є комплексоутворювачами, такими як циклодекстрини та етилендіамінтетраоцтова кислота натрію (EDTA), співрозчинниками, такими як етанол, пропіленгліколь і диметилацетамід, тенсидами, такими як жирні спирти (наприклад, цетиловий спирт), фосфоліпіди (наприклад, лецитин), жовчні кислоти, поліоксиетиленстеаратні жирні естери (наприклад, поліоксиетилен), поліоксиетиленсорбітанові жирні естери, поліоксипропілен- поліоксиетилен-блок-сополімери (наприклад, поллоксамер), алкілсульфати (наприклад, лаурилсульфат натрію, цетилстеарилсульфат натрію), алкільні мила (наприклад, пальмітат натрію, стеарат натрію) та естери жирних кислот сахарози. Як поверхнево-активна речовина найкраще підходить лаурилсульфат натрію.

В якості підсолоджувача найкраще підходить фармацевтично прийнятна допоміжна речовина, яка має смак, подібний до цукру. Підсолоджувачами, придатними в контексті цього винаходу, є ті, що вибрані з переліку, що складається з сахарози, сахарину, натрію, калію або кальцію сахарину, ацесульфаму калію, неотама, алітаму, гліциризину або тауматину, або цукрів, таких як глюкоза, маніт, фруктоза, сахароза, мальтоза, мальтит, галактоза, сорбіт або ксиліт. У контексті цього винаходу підсолоджувачі додають у кількостях, відомих фахівцям у даній галузі.

У контексті цього винаходу ароматизатори є фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, придатними для поліпшення або надання приємного смаку фармацевтичній лікарській формі для доповнення її дії, а також для підвищення її елегантності. У контексті цього винаходу ароматизатори - це натуральні ароматизатори, отримані з рослинної або тваринної сировини, ідентичні натуральним ароматизатори, отримані шляхом синтезу або виділені за допомогою хімічних процесів, які хімічно і органолептично ідентичні ароматизаторам, природно присутнім у продуктах, призначених для споживання людиною, а також штучні ароматизатори. У контексті цього винаходу ароматизатори додають у кількостях, відомих фахівцям у даній галузі. Ароматизатори, придатні в контексті цього винаходу, - це ті, що вибрані з переліку, що складається з синтетичних/штучних ароматизаторів, таких як амілацетат (банановий ароматизатор), бензальдегід (вишневий або мигдальний ароматизатор), етилбутират (ананасовий ароматизатор), метил антранілат (виноградний ароматизатор), натуральні ароматизатори, такі як ефірні олії та живиця, трави та спеції, а також ідентичні натуральним ароматизатори, які є ароматичними речовинами, отриманими шляхом синтезу або виділеними за допомогою хімічних процесів, і хімічний склад яких ідентичний їхньому натуральному аналогу. У контексті цього винаходу ароматизатори додають у кількостях, відомих фахівцям у даній галузі.

У контексті цього винаходу барвники є фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, придатними для забарвлення безбарвної лікарської форми або для посилення її кольору, для мінімізації варіацій від серії до серії або для заміни вже наявного кольору для доповнення його ефекту, а також для підвищення його елегантності. Це можуть бути будь-які барвники, озера або пігменти, такі як індигокармін, рибофлавін і діоксид титану. У контексті цього винаходу барвники додають у кількостях, відомих фахівцям у даній галузі.

У контексті цього винаходу необов'язкове покриття виконується з додаванням звичайних покривних і плівкоутворюючих агентів, відомих фахівцям у цій галузі, таких як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза (гіпромелоза), етилцелюлоза, полівінілпіролідон, вінілпіролідонвініл ацетатні сополімери (наприклад, Kollidon® VA64, BASF), шелак, сополімери естерів акрилової та/або метакрилової кислоти з метилакрилатом триметиламонію, сополімери диметиламінометакрилової кислоти та нейтральних естерів метакрилової кислоти, полімери метакрилової кислоти або естерів метакрилової кислоти, етил- акрилат-метилметакрилат сополімери, сополімери метакрилової кислоти та метилакрилату, пропіленгліколь, поліетиленгліколь (наприклад, поліетиленгліколь 3350), триацетат гліцерину або триетилцитрат та/або барвники/пігменти, такі як, наприклад, діоксид титану, оксид заліза (наприклад, червоний оксид заліза, жовтий оксид заліза), індиготин або відповідні кольорові лаки, та/або агенти проти злипання, такі як тальк, та/або речовини, що зменшують освітлення, такі як діоксид титану. В якості необов'язкових покривних і плівкоутворюючих агентів згідно з даним винаходом переважними є гіпромелоза та поліетиленгліколь, в якості барвника віддається перевага червоному оксиду заліза, а в якості заглушувача віддається перевага діоксиду

титану.

Суміш речовин для покриття, згаданих в данному документі, також може бути застосована як готова до застосована система покриття, така як комерційно доступна під торговою назвою Opadry®. Opadry 14F94373® являє собою суміш приблизно 60 мас. % гідроксипропілметилцелюлози, приблизно 19,4 мас. % діоксиду титану, приблизно 0,6 мас. % червоного оксиду заліза та приблизно 20 мас. % поліетиленгліколю. Перевага надається готовій до застосування системі покриття під торговою назвою Opadry®.

Переважно покриття становить приблизно від 0,5 % до 10 % за масою композиції таблетки, вкритої оболонкою, переважно від 0,5 % до 4,5 % за вагою композиції таблетки, більш переважно, приблизно від 1,5 % до 4,5 % за масою композиції таблетки, вкритої оболонкою.

У порівняльних композиціях згідно з винаходом застосовуються сполучні речовини. Сполучними речовинами, які можуть бути застосовані, є порошок целюлози, мікрокристалічна целюлоза, кремнізована мікрокристалічна целюлоза, дикальцій фосфат, трикальцій фосфат, трисилікат магнію, маніт, мальтит, сорбіт, ксиліт, лактоза (безводна або у вигляді гідрату, наприклад, моногідрат), декстроза, мальтоза, сахароза, глюкоза, фруктоза, мальтодекстрини або гіпромелоza (наприклад, гіпромелоza 3 cP). В якості зв'язуючої речовини переважним є гіпромелоza (наприклад, гіпромелоza 3 cP).

Спосіб отримання аморфної твердої дисперсії (ASD)

Цей винахід забезпечує спосіб отримання аморфної твердої дисперсії (ASD), що містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-добензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)), відрізняється тим, що аморфну тверду дисперсію (ASD) отримують шляхом вологої грануляції.

Цей винахід забезпечує спосіб отримання аморфної твердої дисперсії (ASD), що містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-добензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)), відрізняється тим, що аморфну тверду дисперсію (ASD) отримують шляхом гранулювання в псевдо зрідженому шарі.

Волога грануляція може здійснюватися в змішувачі, розпилювальній сушарці або в грануляторі псевдозрідженого шару. Волога грануляція в грануляторі з псевдозрідженим шаром (= грануляція в псевдозрідженому шарі) є кращою.

При вологій грануляції активна речовина (I) розчиняється в гранулюючій рідині і вводиться в гранулятор псевдозрідженого шару. Найбільш переважно, гранулюючу рідину, що містить активну речовину (I), розпилюють на носій за допомогою грануляції в псевдозрідженому шарі.

У контексті цього винаходу гранулююча рідина складається з твердої дисперсійної основи та розчинників.

Розчинниками, придатними для отримання аморфних твердих дисперсій за допомогою способів випаровування розчинника, таких як грануляція в псевдозрідженому шарі, можуть бути будь-які розчинники, в яких може бути розчинена активна речовина (I). Полімер основи твердої дисперсії також повинен бути достатньо розчинним, щоб зробити процес практичним. Найкращими розчинниками є спирти (наприклад, метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол і бутанол), кетони (наприклад, ацетон, метиловий етилкетон і метиловий ізобутилкетон), естери (наприклад етилацетат і пропілацетат) і різні інші розчинники, такі як ацетонітрил, метиленхлорид, хлороформ, гексан, толуол, тетрагідрофуран, циклічні етери і 1,1,1-трихлоретан. Також можна застосовувати розчинники з меншою летучістю, такі як диметилацетамід або диметилсульфоксид. Найкращими розчинниками для отримання аморфних твердих дисперсій, що містять активну речовину (I), є метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, ацетон або їхні суміші. Також переважними для виготовлення аморфних твердих дисперсій, що містять активну речовину (I), є етанол або суміш 20 % етанолу і 80 % ацетону, або 50 % етанолу і 50 % ацетону. Дуже переважно для отримання аморфних твердих дисперсій, що містять активну речовину (I) у вигляді суміші 50 % етанолу і 50 % ацетону.

Цей винахід забезпечує спосіб отримання аморфної твердої дисперсії (ASD), що містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-добензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)), відрізняється тим, що аморфну тверду дисперсію (ASD) отримують шляхом гранулювання в псевдозрідженому шарі, в якому активна речовина (I) розчиняється в гранулюючій рідині і вводиться в гранулятор псевдозрідженого шару.

Цей винахід забезпечує спосіб отримання аморфної твердої дисперсії (ASD), що містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-добензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)), відрізняється тим, що аморфну тверду дисперсію (ASD) отримують шляхом гранулювання в псевдозрідженому шарі, в якому активна речовина (I) розчинена в гранулюючій рідині, яка містить суміш 50 % етанолу і 50 % ацетону, і вводиться в гранулятор псевдозрідженого шару.

Аморфну тверду дисперсію (ASD) переважно виділяють у вигляді грануляту.

Цей винахід забезпечує спосіб отримання аморфної твердої дисперсії (ASD), що містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-добензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)), характеризується тим, що

a) (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-добензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) розчиняється у відповідному розчиннику або суміші розчинників,

b) додається полімер (тверда дисперсійна основа) для отримання грануляційної рідини,

c) грануляційна рідина розпилюється на носій,

d) розчинник або розчинники випаровуються з утворенням грануляту.

На додатковій стадії e) отриманий на стадії d) гранулят необов'язково додатково обробляють шляхом змішування з підсолоджувачами, ароматизаторами та барвниками, та/або подрібнення, та/або просіювання, та/або ущільнення, щоб отримати гранулят, який може бути застосований як тверда фармацевтична лікарська

форма.

Аморфна тверда дисперсія (ASD) містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) виробляється одним із вищезазначених способів.

Аморфна тверда дисперсія (ASD) містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) отримані одним із вищезгаданих способів.

Спосіб отримання твердих лікарських форм для фармацевтичних препаратів

Цей винахід забезпечує спосіб отримання твердих фармацевтичних лікарських форм для перорального застосування, що містять аморфну тверду дисперсію (ASD) містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)), характеризується тим, що

а) аморфна тверда дисперсія (ASD), що складається з (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) у фармацевтично прийнятній матриці, спочатку готується,

б) і аморфна тверда дисперсія (ASD), за необхідності з додаванням фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, потім перетворюється у фармацевтичну лікарську форму.

Крім того, цей винахід забезпечує спосіб отримання твердих фармацевтичних лікарських форм для перорального застосування, що містять аморфну тверду дисперсію (ASD) містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)), характеризується тим, що

а) аморфна тверда дисперсія (ASD), що складається з (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) у фармацевтично прийнятній матриці, спочатку готується,

б) і аморфна тверда дисперсія (ASD), за необхідності з додаванням фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, потім перетворюється у фармацевтичну лікарську форму,

де щонайменше 85 % активної речовини (I) вивільняється в середовище вивільнення через 30 хвилин, відповідно до способу виявлення Європейської Фармакопеї із застосуванням апарату 2 (лопатевого).

Крім того, цей винахід забезпечує спосіб отримання твердих фармацевтичних лікарських форм для перорального застосування, що містять аморфну тверду дисперсію (ASD) містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)), характеризується тим, що

а) аморфна тверда дисперсія (ASD), що складається з (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) у фармацевтично прийнятній матриці, готується способом вологої грануляції,

б) і аморфна тверда дисперсія (ASD), за необхідності з додаванням фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, потім перетворюється у фармацевтичну лікарську форму.

Розчинник в процесі грануляції для отримання аморфної твердої дисперсії (ASD) дозволяє, що (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) може бути введений у спосіб отримання твердих лікарських форм у вигляді аморфної форми або кристалічної модифікації I, або у вигляді суміші обох форм.

Перетворення в лікарську форму на стадії (b) включає, наприклад, таблетування, наповнення в капсули, переважно тверді желатинові капсули, або наповнення у вигляді пакетиків, у кожному випадку відповідно до загальноприйнятих способів, відомих фахівцям у даній галузі, у разі необхідності з додаванням інших фармацевтично придатних допоміжних речовин.

Для перетворення в тверду лікарську форму на стадії (b) аморфну тверду дисперсію, яку виділяють у вигляді грануляту, можна спресовувати вальцями і подрібнювати з додатковими допоміжними речовинами або без них для отримання спресованого вальцями грануляту. Отриманий гранулят з додатковими допоміжними речовинами або без них пресують у фармацевтичну лікарську форму, таку як таблетки.

Крім того, цей винахід забезпечує спосіб отримання твердих фармацевтичних лікарських форм для перорального застосування, що містять аморфну тверду дисперсію (ASD) містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)), характеризується тим, що

а) аморфна тверда дисперсія (ASD), що складається з (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) у фармацевтично прийнятній матриці, готується способом вологої грануляції,

б) до аморфної твердої дисперсії (ASD) додають інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини,

с) отриману суміш пресують у таблетки, та

д) на таблетки додатково наносять покриття для отримання лікарської форми.

Крім того, цей винахід забезпечує спосіб отримання твердих фармацевтичних лікарських форм для перорального застосування, що містять аморфну тверду дисперсію (ASD) містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (Активна речовина (I)), характеризується тим, що

а) аморфна тверда дисперсія (ASD), що складається з (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-дибензенагептафан-7⁴-карбоксамід (Активна речовина (I)) у фармацевтично прийнятній матриці, готується способом вологої грануляції,

б) до аморфної твердої дисперсії (ASD) додають інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини,

- с) отримана суміш ущільнюється вальцями і за необхідності подрібнюється,
- д) за необхідності додаються інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини,
- е) отриману суміш пресують у таблетки, та
- ф) на таблетки додатково наносять покриття для отримання лікарської форми.

Тверді лікарські форми для перорального застосування, що містять аморфну тверду дисперсію (ASD) містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-добензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) виробляється одним із вищезазначених способів.

Тверді лікарські форми для перорального застосування, що містять аморфну тверду дисперсію (ASD) містить (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-добензенагептафан-7⁴-карбоксамід (активна речовина (I)) отримані одним із вищезгаданих способів.

Лікарські засоби та їх застосування

Застосування твердої лікарської форми для перорального застосування, що містить аморфну тверду дисперсію аморфної активної речовини (I), стабілізовану вибраними допоміжними речовинами та виготовлену способом, який забезпечує енантіомерну чистоту, призводить до високої відносної біодоступності у людини в діапазоні від 85 % до навіть 100 %, переважно від 88 % до навіть 100 %.

Цей винахід також забезпечує лікарські засоби, що містять тверду фармацевтичну лікарську форму для перорального застосування згідно з винаходом, яка містить активну речовину (I).

Цей винахід також стосується застосування твердих лікарських форм для перорального застосування згідно з винаходом, що містять активну речовину (I), і отримання лікарського засобу для лікування та/або профілактики розладів, переважно тромботичних або тромбоемболічних розладів та/або тромботичних або тромбоемболічних ускладнень, зокрема серцево-судинних розладів, включаючи ішемічну хворобу серця, стенокардію, інфаркт міокарда або тромбоз стента, а також розладів, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями, а також порушення в цереброваскулярних артеріях та інші порушення, що призводять до транзиторних ішемічних атак (TIA), ішемічних інсультів, включаючи кардіоемболічні та некардіоемболічні інсульти, та/або порушення периферичних артерій, що призводять до захворювань периферичних артерій, включаючи оклюзію периферичних артерій, гостру ішемію кінцівок, ампутацію, реоклюзії та рестенози після таких втручань, як ангіопластика, імплантація стента, шунтування, та/або тромбоз стента.

Цей винахід також стосується застосування твердих фармацевтичних лікарських форм для перорального застосування згідно з винаходом, що містять активну речовину (I), для профілактики, вторинної профілактики та/або лікування розладів, зокрема, інфаркту міокарда, ішемічних інсультів, включаючи кардіоемболічні та некардіоемболічні інсульти, гострої ішемії кінцівок, реоклюзій та рестенозів після таких втручань, як ангіопластика, імплантація стента або шунтування, та/або тромбозу стента.

Нижче винахід детально проілюстровано переважними робочими прикладами; однак винахід не обмежується цими прикладами. Якщо не вказано інше, всі наведені кількості відносяться до мг лікарської форми.

Експериментальна частина

Скорочення:

PXRD: порошкова рентгенівська дифракція

ІЧ-таблетка: таблетка негайного вивільнення

відн. BA: відносна біодоступність

AUC/D: площа під кривою на дозу

C_{max}/D: максимальна концентрація на дозу

HPMCAS MG: AquaSolve™ Hydroxypropylmethylcellulose Acetate Succinate Typ MG

SDS: додецилсульфат натрію, також відомий як лаурилсульфат натрію

rh: відносна вологість

початковий: найбільш рання точка аналізу після виготовлення

Активна речовина (I) кристалічна означає Активна речовина (I) в кристалічній модифікації I. Якщо щодо умов зберігання не зазначено "відкрите" або "закрите", то мається на увазі закрите зберігання.

1. Приготування активної речовини (I)

1,1 Отримання активної речовини (I) в аморфній формі

Активна речовина (I) являє собою (4S)-2⁴-хлор-4-етил-7³-фтор-3⁵-метокси-3²,5-діоксо-1⁴-(трифторметил)-3²H-6-аза-3(4,1)-піридина-1(1)-[1,2,3]триазола-2(1,2),7(1)-добензенагептафан-7⁴-карбоксамід, також відомий як 4-((2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]феніл}-5-метокси-2-оксопіридин-1(2H)-іл]бутаноїл)аміно)-2-фторбензамід, які можуть бути підготовлені відповідно до WO 2017/005725 Приклад 234 та приклад 235 в аморфній формі.

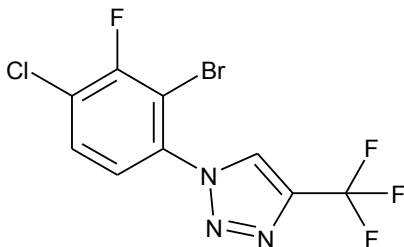
1,2 Отримання активної речовини (I) у кристалічній модифікації I

Активна речовина (I) у кристалічній модифікації I може бути отримана шляхом розчинення активної речовини (I) в аморфній формі в інертному розчиннику і кристалізації активної речовини (I) у кристалічній модифікації I з додаванням вихідної сполуки формули (II) у кристалічній модифікації A.

Розчинність активної речовини (I) у кристалічній модифікації I в етанолі становить приблизно 35 мг/мл, в ацетоні - приблизно 80 мг/мл і в суміші етанол/ацетон (1:1) - приблизно 180 мг/мл.

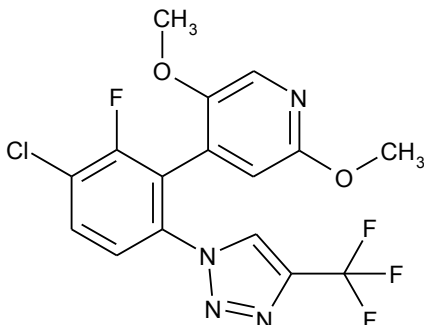
1,2,1 Отримання 4-((2S)-2-[4-{3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]феніл}-5-метокси-2-оксопіридин-1(2H)-іл]пропаноїл)аміно)-2-фтор-бензамід (сполука формули (II))

1,2,1,1 1-(2-Бром-4-хлор-3-фторфеніл)-4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол



1-(2-Бром-4-хлор-3-фторфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-тріазол синтезують, починаючи з 2-бром-4-хлор-3-фтораніліну (WO 2016/168098, стор. 59-60), спочатку генеруючи азидопохідне (у присутності трет-бутилнітриту та триметилсилілазиду, аналогічно до синтезу прикладу 2,18А, WO 2017/005725, стор. 92-93), а потім проводячи циклоприєднання азидопохідного з трифторопропіном (у присутності купрум(I) оксиду, аналогічно до синтезу прикладу 2,26А, WO 2017/005725, стор. 102).

1,2,1,2 4-{3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-тріазол-1-іл]феніл}-2,5-диметокси-піридин

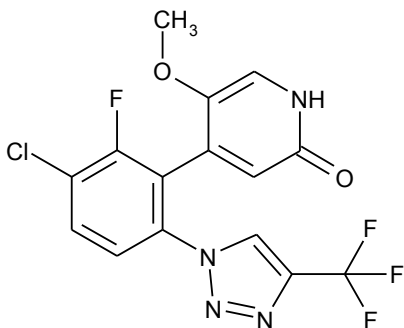


Суміш 1-(2-Бром-4-хлор-3-фторфеніл)-4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-тріазолу (982 мг, 2,85 ммоль), (2,5-диметоксипіридин-4-іл)борної кислоти (WO 2019/175043, сторінка 23-24) (626 мг, 3,42 ммоль, 1,2 екв.) та калій карбонат (1,18 г, 8,55 ммоль, 3,0 екв.) розчиняли в 1,4-діоксані (50 мл) та промивали аргонном протягом 10 хв, після чого додавали монодихлорметановий адукт [1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) хлориду (233 мг, 0,29 ммоль, 0,1 екв.). Реакційну суміш перемішували при 100 °С (масляна баня вже попередньо нагріта до 100 °С) протягом ночі. Додавали додатково (2,5-диметоксипіридин-4-іл)борну кислоту (209 мг, 1,14 ммоль, 0,4 екв.) та монодихлорметановий аддукт [1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) хлориду (116 мг, 0,14 ммоль, 0,05 екв.). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом додаткових 5 годин, залишали при RT на вихідні та фільтрували через Celite®, який промивали 1,4-діоксаном. Об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією (силікагель, елюент: градієнт циклогексан / етилацетат). Вихід: 432 мг (38 % від теорії).

ЖХ-МС (спосіб 2): $R_t=2,13$ хв; МС (ESIpos): $m/z = 403 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ [м. ч.] = 9,17 / 9,16 (2х с, 1Н), 8,03 / 8,01 (2х д, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,75 / 7,75 (2х д, 1Н), 6,82 (с, 1Н), 3,79 (с, 3Н), 3,54 (с, 3Н).

1,2,1,3 4-{3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-тріазол-1-іл]феніл}-5-метокси-піридин- 2(1Н)-он



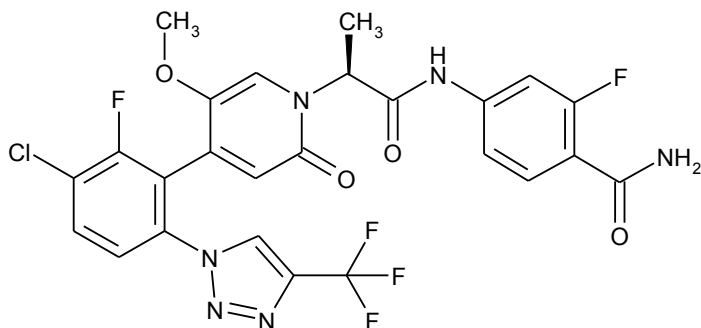
Піридин гідробромід (429 мг, 2,68 ммоль, 2,5 екв.) додавали до розчину 4-{3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1Н-1,2,3-тріазол-1-іл]феніл}-2,5-диметоксипіридину (432 мг, 1,07 ммоль) в N,N-диметилформаміді (10 мл). Суміш перемішували при 100 °С протягом ночі і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді. Після додавання етилацетату та розділення фаз водну фазу двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією (силікагель, елюент: градієнт дихлорметан/метанол). Вихід: 285 мг (68 % від теорії).

ЖХ-МС (спосіб 2): $R_t=1,46$ хв; МС (ESIpos): $m/z = 389 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (600 МГц, DMCO-d_6): δ [м. ч.] = 11,3 (ш с, 1Н), 9,23 (с, 1Н), 8,10-7,99 (м, 1Н), 7,77 (м, 1Н), 7,15 (с, 1Н),

6,41 (с, 1H), 3,45 (с, 3H).

1,2,1,4 4-(((2S)-2-[4-{3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]феніл}-5-метокси-2-оксопіридин-1(2H)-іл]пропаноїл)аміно)-2-фторбензамід (сполука формули (II))



1,1,3,3-Тетраметилгуанідин (420 мкл, 3,35 ммоль, 3,0 екв.) додавали в атмосфері аргону при RT до розчину 4-{3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]феніл}-5-метокси-2-оксопіридин- 2(1H) он (438 мг, 1. 12 ммоль) у 2-пропанолі/ацетоні (4:1, 7,5 мл). Суміш перемішували при RT протягом 15 хв, після чого додавали 4-(((2R)-2-бромпропаноїл)аміно)-2-фторбензамід (WO 2020/127504, приклад 1,19А, сторінка 76) (355 мг, 1,23 ммоль, 1,1 екв.) і далі 2-пропанол/ацетон (4:1, 7,5 мл). Реакційну суміш перемішували при RT протягом ночі та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією (силікагель, елюент: градієнт дихлорметан/метанол) та препаративною ВЕРХ (обернена фаза, елюент: градієнт ацетонітрил/вода). Вихід: 539 мг (81 % від теорії).

ЖХ-МС (спосіб 2): $R_t=1,65$ хв; МС (ESIpos): $m/z = 597 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ [м. ч.] = 10,72 / 10,63 (2х с, 1H), 9,24 / 9,13 (2х с, 1H), 8,06-7,99 (м, 1H), 7,79-7,74 (м, 1H), 7,72-7,60 (м, 2H), 7,56-7,48 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,27 / 7,25 (2х с, 1H), 6,48 / 6,47 (2х с, 1H), 5,51-5,44 (м, 1H), 3,47 / 3,45 (2х с, 3H), 1,65 / 1,64 (2х с, 3H).

1,2,2 Отримання сполуки формули (II) у кристалічній модифікації А

306 мг сполуки формули (II) в аморфній формі розчиняли в 20 мл суміші 50 обл.-% етанолу та 50 обл.-% води при кімнатній температурі. Розчин перемішували 24 години при кімнатній температурі, в результаті чого випадає білий осад. Розчинник випарювали на роторному випаровувачі. Отриманий осад сушили у вакуумній сушильній шафі при 40 °С протягом 16 годин. Отримано 273 мг сполуки формули (II) у кристалічній модифікації А.

1,2,3 Отримання активної речовини (I) у кристалічній модифікації I

30 мг активної речовини (I) в аморфній формі розчиняли в 2 мл етанолу при кімнатній температурі. До розчину додавали по краплях 660 мкл води до помутніння розчину. Потім в розчин вносили 1 мг кристалічної модифікації А сполуки формули (II). Незабаром після внесення спостерігали осідання подальших дрібних частинок, але ці частинки швидко зникали при перемішуванні, що призводило до утворення прозорого на вигляд розчину. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 48 годин була отримана суспензія. Тверду речовину відфільтрували під вакуумом і висушили протягом ночі за кімнатних умов. XRPD-спектр отриманого твердого тіла відповідає кристалічній модифікації I активної речовини (I). ^1H -ЯМР аналіз отриманого твердого тіла вказує на те, що тверда речовина містить приблизно 5 мас. % сполуки формули (II).

1,2,4 Отримання активної речовини (I) у кристалічній модифікації I у вигляді чистої активної речовини (I)

20,0 г активної речовини (I) в аморфній формі розчиняли в суміші 40,0 г пропан-2-олу та 10,0 г ацетону за кімнатної температури. Суміш нагрівали до 60 °С і до отриманого розчину додавали 126,0 г води протягом 60 хвилин. В отриману суміш вносили 100,0 мг кристалічної модифікації I активної речовини (I) і перемішували при 60 °С протягом 3 годин. Потім додавали ще 4,8 г активної речовини (I) в аморфній формі і суміш перемішували при 60 °С протягом ночі. Отриману суспензію охолоджували до 20 °С протягом 60 хвилин і перемішували при 20 °С протягом 90 хвилин. Отриману таким чином суспензію фільтрували під вакуумом, двічі промивали 42,5 г суміші пропан-2-ол: ацетон: вода у масовому співвідношенні 4:1:12 і сушили у вакуумі при 40 °С. Вихід: 22,4 г (90,3 % від теоретичного виходу) біло-білої твердої речовини.

2. Спосіб виділення/розчинення

Відповідно до Європейської Фармакопеї, 10-е видання, остання редакція монографії 01/2016, тверду лікарську форму для перорального застосування випробовують за допомогою апарату 2 (лопатевого). Швидкість обертання мішалки становить 75 об/хв (обертів за хвилину) в 900 мл середовища, зазначеного нижче. Критерій вивільнення вважається виконаним, якщо всі 6 випробовуваних зразків вивільнили щонайменше 85 % активної речовини (I) в середовище вивільнення після періоду дослідження 30 хвилин.

Середній рівень	Застосовується для прикладів
Ацетатний буфер pH 4,5+0,1 % SDS	3-1 до 3-9 та 4-1 до 4-3
Ацетатний буфер pH 4,5+0,2 % SDS	4-7, 4-8, 4-10, 4-11 та 4-13
Ацетатний буфер pH 4,5+0,3 % SDS	4-4 до 4-6, 4-9, 4-12 та 4-14 до 4-18
Ацетатний буфер pH 4,5+0,15 % SDS	4-14*
0,01 М соляна кислота + 0,1 % SDS	2-1 та 2-3
0,01 М соляна кислота + 0,2 % SDS	2-2

* зразки стійкості

3. Спосіб отримання рідких препаратів

Приклад 1-1 (порівняльний приклад)

Змішайте тилозу та воду, перемішуючи. Додайте активну речовину (I) у кристалічній модифікації I і продовжуйте перемішувати.

Приклад 1-2 (порівняльний приклад)

Розчин поліетиленгліколю (PEG) готують шляхом розчинення активної речовини (I) в аморфній формі в етанолі перед додаванням PEG. Додають воду і розчин добре перемішують.

4. Спосіб отримання грануляту в псевдозрідженому шарі

Приклади 2-1, 2-2 і 2-3 (таблетки для порівняння)

Зв'язуюче і поверхнево-активна речовина розчиняються у воді, а активна речовина (I) суспендується в цьому розчині. В процесі грануляції в псевдозрідженому шарі ця суспензія розпилюється як грануляційна рідина на вихідну шихту, що складається з наповнювачів і частин промотора дезінтеграції. Після сушіння і просіювання отриманих гранул додають решту промотору дезінтеграції і мастило, яке за необхідності також є стеаратом магнію, і перемішують. Отриману таким чином готову до пресування суміш пресують для отримання таблеток. Потім таблетки покривають пігментами, які суспендують у водному розчині, що складається з покривних і плівкоутворюючих речовин.

Приклад 3-1 (аморфна тверда дисперсія (ASD))

Тверда дисперсійна основа та активна речовина (I) розчиняються в органічному розчиннику. В процесі грануляції в псевдозрідженому шарі цей розчин розпилюється як гранулююча рідина на вихідну шихту, що складається з наповнювача і промотора дезінтеграції (носія). Після сушіння та просіювання отримують гранулят. Органічними розчинниками можуть бути етанол, ацетон або їх комбінації.

Приклади 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8 та 3-9 (аморфна тверда дисперсія (ASD))

Тверда дисперсійна основа та активна речовина (I) розчиняються в органічному розчиннику. В процесі грануляції в псевдозрідженому шарі цей розчин розпилюється як гранулююча рідина на початковий заряд промотора дезінтеграції (носія). Після сушіння і просіювання отримують гранулят. Органічними розчинниками можуть бути етанол, ацетон або їх комбінації.

Приклад 4-1 (лікарська форма (таблетка), що містить аморфну тверду дисперсію (ASD))

Гранулят, отриманий у прикладі 3-1, змішують з наповнювачами та поверхнево-активною речовиною. Цю суміш пресують і подрібнюють у вальцях з подальшим додаванням і змішуванням мастила. Отриману таким чином готову до пресування суміш пресують для отримання таблеток. Потім таблетки покриваються пігментами, які суспендуються у водному розчині, що складається з покривних і плівкоутворюючих речовин. У таблетці активна речовина (I) присутня у кількості 5 мг.

Приклади 4-2 та 4-3 (лікарські форми (таблетки), що містять аморфну тверду дисперсію (ASD))

Гранулят, отриманий за прикладом 3-1, змішують з наповнювачами, промотором дезінтеграції та поверхнево-активною речовиною. Цю суміш ущільнюють вальцями і подрібнюють з подальшим додаванням і змішуванням мастила. Отриману таким чином готову до пресування суміш пресують для отримання таблеток. Потім таблетки покриваються пігментами, які суспендуються у водному розчині, що складається з покривних і плівкоутворюючих речовин. У таблетках активна речовина присутня у кількості 15 мг та 25 мг відповідно.

Приклади 4-4, 4-5 та 4-6 (лікарські форми (таблетки), що містять аморфну тверду дисперсію (ASD))

Гранули, отримані за прикладом 3-3, змішують з наповнювачем, промотором дезінтеграції та поверхнево-активною речовиною. Після цього додають мастило і знову перемішують. Отриману таким чином готову до пресування суміш пресують для отримання таблеток. У таблетках активна речовина (I) присутня у кількості 50 мг.

Приклади 4-7, 4-8, 4-9 та 4-10 (лікарські форми (таблетки), що містять аморфну тверду дисперсію (ASD))

Гранули, отримані за прикладами 3-4 або 3-5, змішують разом з додаванням промотору дезінтеграції та поверхнево-активної речовини. Ця суміш може бути ущільнена вальцями та подрібнена. Потім до суміші додають мастило і знову перемішують. Отриману таким чином готову до пресування суміш пресують для отримання таблеток. Потім таблетки можуть бути покриті пігментами, які суспендовані у водному розчині, що складається з покривних і плівкоутворюючих речовин. У таблетках активна речовина (I) присутня в кількості 20 мг або 50 мг.

Приклади 4-11 та 4-12 (лікарські форми (таблетки), що містять аморфну тверду дисперсію (ASD))

Гранулят, отриманий у прикладах 3-5, можна ущільнити валками та подрібнити. Після цього вони змішуються разом зі змащувальною речовиною. Отриману таким чином готову до пресування суміш пресують для отримання таблеток. Потім таблетки можуть бути покриті пігментами, які суспендовані у водному розчині, що складається з покривних і плівкоутворюючих речовин. У таблетках активна речовина (I) присутня у кількості 20 мг або 50 мг.

Приклади 4-13, 4-14, 4-15, 4-16, 4-17 і 4-18 (лікарські форми (таблетки), що містять аморфну тверду дисперсію (ASD))

Гранули, отримані за прикладами 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8 або 3-9, змішують разом з додаванням промотору дезінтеграції. Ця суміш може бути ущільнена вальцями і подрібнена. Потім до суміші додають мастило і знову перемішують. Отриману таким чином готову до пресування суміш пресують для отримання таблеток. Потім таблетки можуть бути покриті пігментами, які суспендовані у водному розчині, що складається з покривних і плівкоутворюючих речовин. У таблетках активна речовина (I) присутня у кількості 20 мг або 50 мг.

5. Спосіб екструзії гарячого розплаву

Приклади 5-1, 5-2, 5-4 та 5-5 (подрібнені екструдати для порівняння)

Активна речовина (I), поверхнево-активна речовина та тверда дисперсійна основа змішуються/перемішуються. Суміш екструдували за допомогою лабораторного двошнекового екструдера при температурі 180 °C. Екструдований матеріал може бути розрізаний і згодом подрібнений за допомогою ударного лабораторного млина. Отриманий гранулят може бути використаний як такий або може бути перероблений, наприклад, в саше, капсули або таблетки.

Приклади 5-3 та 5-6 (подрібнені екструдати для порівняння)

Активна речовина (I) та тверда дисперсійна основа змішуються/перемішуються. Суміш екструдували за допомогою лабораторного двошнекового екструдера при температурі 180 °С. Екструдований матеріал може бути розрізаний і згодом подрібнений за допомогою ударного лабораторного млина. Отриманий гранулят може бути застосований у чистому вигляді або може бути перероблений, наприклад, у форму саше, капсул або таблеток.

6. Склад лікарської форми в мг/лікарську форму

6,1 Рідкий препарат і таблетки як приклади для порівняння (Таблиця 1)

	1-1	1-2	2-1	2-2	2-3
Активна речовина (I), кристалічна модифікація I	0,6	--	5,0	--	--
Активна речовина (I), аморфна форма	--	0,6	--	50,0	5,0
Тверда дисперсійна основа (полімер)					
Полівінілпіролідон (PVP)	--	--	--	--	--
HPMCAS MG	--	--	--	--	--
Kollidon VA64	--	--	--	--	--
Біндер					
Гіпромелоза 3 cP	--	--	3,40	15,4	3,40
Розчинник					
Вода	954,4	499,7	68	440	68
Етанол 99 %	--	99,9	--	--	--
Ацетон	--	--	--	--	--
Наповнювачі					
Мікрокристалічна целюлоза	--	--	35,45	171,9	35,45
Лактози моногідрат	--	--	35,45	171,9	35,45
Тилоза	5,0	--	--	--	--
Промотор дезінтеграції					
Кроскармелоза натрію	--	--	4,25	22,0	4,25
Поверхнево-активна речовина					
Лаурилсульфат натрію	--	--	0,85	4,4	0,85
PEG 4000	--	--	--	--	--
PEG 6000	--	--	--	--	--
PEG 400	--	399,8	--	--	--
Мастило					
Стеарат магнію	--	--	0,60	4,4	0,60
Покривні та плівкоутворювальні речовини та барвники/пігменти					
Гіпромелоза 5cP	--	--	1,50	5,0	1,50
Гіпромелоза 15cP	--	--	--	--	--
Поліетиленгліколь 3350	--	--	0,30	1,0	0,30
Червоний оксид заліза	--	--	0,30	1,0	0,30
Тальк	--	--	0,30	1,0	0,30
Діоксид титану	--	--	0,60	2,0	0,60
Загальна кількість [мг]	1000	1000	88	450	88
Формат (мм)	--	--	6	16 × 7	6
Час розпаду (хв)	--	--	3	6	5
Розчинення через 30 хв [%]	--	--	43 [42-44]	88 [87-89]	95 [94-95]
F rel [%] тварини	11	100	--	--	--
AUC/D тварини [кг*год./л]	0,491	4,43	--	--	--
Смакс/D тварина [кг/л]	0,089	0,794	--	--	--
PXRD (початковий)	--	--	кристалічний	аморфний	аморфний

6,2 Аморфна тверда дисперсія (ASD) (Таблиця 2)

	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5
Активна речовина (I), кристалічна модифікація I	--	--	5,0	--	--
Активна речовина (I), аморфна форма	5,0	5,0	--	5,0	5,0
Тверда дисперсійна основа (полімер)					
Полівінілпіролідон (PVP)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
HPMCAS MG	--	--	--	--	--
Kollidon VA64	--	--	--	--	--
Біндер					
Гіпромелоза 3 cP	--	--	--	--	--
Розчинник					

Вода	--	--	--	--	--
Етанол 99 %	60,0	30,0	6,0	6,0	15,0
Ацетон	--	--	24,0	24,0	15,0
Наповнювачі					
Мікрокристалічна целюлоза	7,5	--	--	--	--
Лактози моногідрат	--	--	--	--	--
Промотор дезінтеграції					
Кроскармелоза натрію	7,5	5,0	5,0	5,0	5,0
Поверхнево-активна речовина					
Лаурилсульфат натрію	--	--	--	--	--
PEG 4000	--	--	--	--	--
PEG 6000	--	--	--	--	--
PEG 400	--	--	--	--	--
Мастило					
Стеарат магнію	--	--	--	--	--
Загальна кількість [мг]	30	20	20	20	20
Розчинення через 30 хв [%] (початковий)	102 [99-105]	97 [96-98]	94 [92-95]	92 [89-94]	101 [100-102]
Розчинення через 30 хв [%]через 12 місяців при 25 °C/60 % відносної вологості відкритого зберігання	--	--	--	--	99 [96-100]
F rel [%] тварини	65	--	--	--	--
AUC/D тварини [кг*год./л]	2,86	--	--	--	--
Смакс/D тварина [кг/л]	0,610	--	--	--	--
PXRD (початковий)	аморфний	аморфний	аморфний	аморфний	аморфний
PXRD через 1 місяць при 40 °C/75 % відносної вологості відкритого зберігання	--	аморфний	--	--	--
PXRD через 12 місяців при 25 °C/60 % відносної вологості відкритого зберігання	--	--	--	--	аморфний
PXRD через 18 місяців при 25 °C/60 % відносної вологості закритого зберігання	аморфний	--	--	--	--
PXRD через 24 місяці при 25 °C/60 %	аморфний	--	--	--	--
відносної вологості закритого зберігання					

	3-6	3-7	3-8	3-9
Активна речовина (I), кристалічна модифікація I	--	--	--	--
Активна речовина (I), аморфна форма	5,0	5,0	5,0	5,0
Тверда дисперсійна основа (полімер)				
Полівінілпіролідон (PVP)	--	--	--	15,0
HPMCAS MG	--	10,0	--	--
Kollidon VA64	10,0	--	15,0	--
Біндер				
Гіпромелоза 3 cP	--	--	--	--
Розчинник				
Вода	--	--	--	--
Етанол 99 %	15,0	--	15,0	15,0
Ацетон	15,0	70,0	15,0	15,0
Наповнювачі				
Мікрокристалічна целюлоза	--	--	--	--
Лактози моногідрат	--	--	--	--
Промотор дезінтеграції				
Кроскармелоза натрію	5,0	5,0	5,0	5,0
Поверхнево-активна речовина				
Лаурилсульфат натрію	--	--	--	--
PEG 4000	--	--	--	--
PEG 6000	--	--	--	--
PEG 400	--	--	--	--
Мастило				

Стеарат магнію	--	--	--	--
Загальна кількість [мг]	20	20	25	25
Розчинення через 30 хв [%] (початковий)	100 [99-101]	11 [9-14]	100 [98-100]	100 [98-101]
Розчинення через 30 хв [%] через 1 місяць при 40 °C/75 % відносної вологості відкритого зберігання	78 [70-84]	25 [24-25]	52 [49-56]	88 [87-89]
F rel [%] тварини	--	--	--	--
AUC/D тварини [кг*год./л]	--	--	--	--
Смакс/D тварина [кг/л]	--	--	--	--
PXRD (початковий)	аморфний	аморфний	аморфний	аморфний
PXRD через 1 місяць при 40 °C/75 % відносної вологості відкритого зберігання	аморфний	аморфний	аморфний	аморфний
PXRD через 18 місяців при 25 °C/60 % відносної вологості закритого зберігання	--	--	--	--

6,3 Тверді лікарські форми (таблетки), що містять аморфну тверду дисперсію (ASD); спосіб отримання - грануляція в псевдозрідженому шарі (Таблиця 3)

	4-1	4-2	4-3	4-4	4-5	4-6	4-7
Активна речовина (I), кристалічна модифікація I	--	--	--	50,0	50,0	50,0	--
Активна речовина (I), аморфна форма	5,0	15,0	25,0	--	--	--	50,0
Тверда дисперсійна основа (полімер)							
Полівінілпіролідон (PVP)	10,0	30,0	50,0	100,0	100,0	100,0	100,0
HPMCAS MG	--	--	--	--	--	--	--
Kollidon VA64	--	--	--	--	--	--	--
Біндер							
Гіпромелоза 3 cP	--	--	--	--	--	--	--
Розчинник							
Вода	--	--	--	--	--	--	--
Етанол 99 %	60,0	180,0	300,0	60,0	60,0	60,0	300,0
Ацетон	--	--	--	240,0	240,0	240,0	--
Наповнювачі							
Мікрокристалічна целюлоза	7,5+155	22,5+100	37,5+50,0	110,0	84,7	64,7	--
Лактози моногідрат	60,0	40,0	20,0	--	--	--	--
Промотор дезінтеграції							
Кроскармелоза натрію	7,5	22,5+15,0	37,5+25,0	50,00+40,00	50,00+40,00	50,00+40,00	50,00+46,25
Поверхнево-активна речовина							
Лаурилсульфат натрію	2,5	2,5	2,5	3,5	3,5	3,5	2,5
PEG 4000	--	--	--	--	--	--	--
PEG 6000	--	--	--	--	--	--	--
PEG 400	--	--	--	--	--	--	--
Масило							
Стеарат магнію	2,5	2,5	2,5	1,8	1,8	1,8	1,25
Покривні та плівкоутворювальні речовини та барвники/пігменти							
Гіпромелоза 5cP	--	--	--	--	--	--	--
Гіпромелоза 15cP	4,2	4,2	4,2	--	--	--	--
Поліетиленгліколь 3350	1,4	1,4	1,4	--	--	--	--
Червоний оксид заліза	0,042	0,042	0,042	--	--	--	--
Жовтий оксид заліза	--	--	--	--	--	--	--
Тальк	--	--	--	--	--	--	--
Діоксид титану	1,358	1,358	1,358	--	--	--	--
Загальна кількість [мг]	257	257	257	355,3	330	310	250

Формат (мм)	12 × 6	12 × 6	12 × 6	14 × 7	14 × 7	14 × 7	12 × 6
Час розпаду (хв)	5	4	8	10	9	10	14
Розчинення	98 [97-	98 [95-	99 [96-	90	93 [91-	93 [92-	103 [102-
через 30 хв [%] (початковий)	100]	100]	101]	[89-91]	95]	95]	104]
Розчинення через 30 хв [%] через 30 місяців при 25 °C/60 % відносної вологості закритого зберігання	101 [97-107]	100 [94-104]	105 [102- 107]	--	--	--	--
PXRD (початковий)	аморфний	аморфний	аморфний	--	аморфний	аморфний	аморфний
PXRD через 18 місяців при 25 °C/60 % відносної вологості закритого зберігання	аморфний	аморфний	аморфний	--	--	--	--
PXRD через 30 місяців при 25 °C/60 % відносної вологості закритого зберігання	аморфний	аморфний	аморфний	--	--	--	--

	4-8	4-9	4-10	4-11	4-12	4-13
Активна речовина (I), кристалічна модифікація I	--	--	--	--	--	--
Активна речовина (I) аморфна форма	20,0	50,0	20,0	20,0	50,0	20,0
Тверда дисперсійна основа (полімер)						
Полівінілпіролідон (PVP)	40,0	100,0	40,0	40,0	100,0	40,0
HPMCAS MG	--	--	--	--	--	--
Kollidon VA64	--	--	--	--	--	--
Біндер						
Гіпромелоза 3 cP	--	--	--	--	--	--
Розчинник						
Вода	--	--	--	--	--	--
Етанол 99 %	96,0	150,0	60,0	60,0	150,0	60,0
Ацетон	24,0	150,0	60,0	60,0	150,0	60,0
Наповнювачі						
Мікрокристалічна целюлоза	--	--	--	--	--	--
Лактози моногідрат	--	--	--	--	--	--
Промотор дезінтеграції						
Кроскармелоза натрію	20,0+18,50	50,0+46,25	20,0+18,50	20,0	50,0	20,0+ 6,0
Поверхнево-активна речовина						
Лаурилсульфат натрію	1,0	2,5	1,0	--	--	--
PEG 4000	--	--	--	--	--	--
PEG 6000	--	--	--	--	--	--
PEG 400	--	--	--	--	--	--
Мастило						
Стеарат магнію	0,50	1,25	0,50	0,40	1,00	0,40
Покривні та плівкоутворювальні речовини та барвники/пігменти						
Гіпромелоза 5cP	--	--	--	--	--	--
Гіпромелоза 15cP	--	3,00	1,80	1,80	3,00	1,56
Поліетиленгліколь 3350	--	1,00	0,60	0,60	1,00	0,52
Червоний оксид заліза	--	0,03	0,018	0,018	0,03	0,0156
Жовтий оксид заліза	--	--	--	--	--	--
Тальк	--	--	--	--	--	--
Діоксид титану	--	0,97	0,582	0,582	0,97	0,5044
Загальна кількість [мг]	100	255	103	83	206	89
Формат (мм)	7	12 × 6	7	6	12 × 6	6
Час розпаду (хв)	7	14	7	11	13	9
Розчинення через 30 хв [%] (початковий)	100 [100-101]	100 [98-101]	100 [100-101]	102 [101-103]	100 [99-102]	98 [96-100]

Розчинення через 30 хв [%]; через 9 місяців при 30 °C/75 % відносної вологості закритого зберігання	--	--	--	--	--	95 [94-98]
PXRD (початковий)	аморфний	--	--	--	--	аморфний
PXRD, через 1 місяць при 40 °C/75 % відносної вологості відкритого зберігання	--	аморфний	аморфний	аморфний	--	--
PXRD, через 9 місяців при 30 °C/75 % відносної вологості закритого зберігання	--	--	--	--	--	аморфний

	4-14	4-15	4-16	4-17	4-18
Активна речовина (I), кристалічна модифікація I	--	--	--	--	--
Активна речовина (I) аморфна форма	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Тверда дисперсійна основа (полімер)					
Полівінілпіролідон (PVP)	100,0	--	--	--	150,0
HPMCAS MG	--	--	100,0	--	--
Kollidon VA64	--	100,0	--	150,0	--
Біндер					
Гіпромелоза 3 сР	--	--	--	--	--
Розчинник					
Вода	--	--	--	--	--
Етанол 99 %	150,0	150,0	--	150,0	150,0
Ацетон	150,0	150,0	700,0	150,0	1500
Наповнювачі					
Мікрокристалічна целюлоза	--	--	--	--	--
Лактози моногідрат	--	--	--	--	--
Промотор дезінтеграції					
Кроскармелоза натрію	50,0+ 15,0	5,0+15,0	5,0+15,0	5,0+15,0	5,0+15,0
Поверхнево-активна речовина					
Лаурилсульфат натрію	--	--	--	--	--
PEG 4000	--	--	--	--	--
PEG 6000	--	--	--	--	--
PEG 400	--	--	--	--	--
Мастило					
Стеарат магнію	1,00	1,0	1,0	1,0	1,0
Покривні та плівкоутворювальні речовини та барвники/пігменти					
Гіпромелоза 5сР	--	--	--	--	--
Гіпромелоза 15сР	2,4	--	--	--	--
Поліетиленгліколь 3350	0,8	--	--	--	--
Червоний оксид заліза	0,024	--	--	--	--
Жовтий оксид заліза	--	--	--	--	--
Тальк	--	--	--	--	--
Діоксид титану	0,776	--	--	--	--
Загальна кількість [мг]	220	216	216	266	266
Формат (мм)	12 × 6	12 × 6	12 × 6	12 × 6	12 × 6
Час розпаду (хв)	13	39	10	> 40	19
Розчинення через 30 хв [%] (початковий)	99 [98-100]	10 [9-12]	64 [58-69]	12 [12-14]	91 [88-94]
Розчинення через 30 хв [%] через 1 місяць при 40 °C/75 % відносної вологості відкритого зберігання	--	53 [52-55]	93 [90-98]	17 [17-18]	95 [91-96]
Розчинення через 30 хв [%] через 6 місяців при 40 °C/75 % відносній вологості відкритого зберігання	96 [91-100]	--	--	--	--
Розчинення через 30 хв [%] через 9 місяців при 30 °C/75 % відносної	100 [98-102]	--	--	--	--

вологості закритого зберігання					
PXRD (початковий)	аморфний	аморфний	аморфний	аморфний	аморфний
PXRD, через 1 місяць при 40 °C/75 % відносній вологості відкритого зберігання	--	--	--	--	--
PXRD, через 6 місяців при 40 °C/75 % відносній вологості відкритого зберігання	аморфний	--	--	--	--
PXRD, через 9 місяців при 30 °C/75 % відносній вологості закритого зберігання	аморфний	--	--	--	--

6.4 Тверді лікарські форми (подрібнені екструдати), що містять аморфну тверду дисперсію (ASD); спосіб екструзії гарячого розплаву (порівняльні приклади) (Таблиця 4)

	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6
Активна речовина (I), кристалічна модифікація I	--	--	--	50,0	50,0	50,0
Активна речовина (I) аморфна форма	50,0	50,0	50,0	--	--	--
Тверда дисперсійна основа (полімер)						
Полівінілпіролідон (PVP)	100,0	100,0	--	100,0	100,0	--
HPMCAS MG	--	--	--	--	--	--
Kollidon VA64	--	--	100,0	--	--	100,0
Біндер						
Гіпромелоза 3 cP	--	--	--	--	--	--
Розчинник						
Вода	--	--	--	--	--	--
Етанол 99 %	--	--	--	--	--	--
Ацетон	--	--	--	--	--	--
Наповнювачі						
Мікрокристалічна целюлоза	--	--	--	--	--	--
Лактози моногідрат	--	--	--	--	--	--
Промотор дезінтеграції						
Кроскармелоза натрію	--	--	--	--	--	--
Поверхнево-активна речовина						
Лаурилсульфат натрію	--	--	--	--	--	--
PEG 4000	11,1	--	--	11,1	--	--
PEG 6000	--	11,1	--	--	11,1	--
PEG 400	--	--	--	--	--	--
Мастило						
Стеарат магнію	--	--	--	--	--	--
Загальна кількість [мг]	161,1	161,1	150	161,1	161,1	150
PXRD (початковий)	аморфний	аморфний	аморфний	аморфний	аморфний	аморфний

7. Біодоступність, розчинення та результати

7.1 Порівняння рідких композицій і аморфних твердих дисперсій (ASD) (на тваринній моделі)

Рідкі препарати порівняльних прикладів 1-1 і 1-2 та аморфна тверда дисперсія прикладу 3-1 були випробувані на щурах. Одноразові дози вводили щурам-самцям (4 щури).

Рідкий препарат являв собою суспензію активної речовини (I) у кристалічній модифікації I у водному 0,5 % розчині тилози (приклад 1-1).

Аморфний твердий дисперсійний гранулят Прикладу 3-1 перед введенням суспендували у воді.

Приклади 1-1 і 3-1 були протестовані проти розчину ПЕГ прикладу 1-2.

Тваринам (щурам-самцям) вводили 3,00 мг активної речовини (I)/кг маси тіла. Об'єм розчину для застосування становив 5,00 мл/кг маси тіла. Приблизно 0,5 мл цільної крові відбирали через яремний катетер через 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 5, 7, 24, 30 та 48 годин після введення. Зразки крові центрифугували для отримання плазми, яку потім переносили у відповідним чином промарковані флакони і зберігали в замороженому стані (< 15 °C) до аналізу. Зразки плазми аналізували за допомогою ВЕТШХ/МСХ для визначення концентрації активної речовини (I) та розраховували фармакокінетичні параметри. Результати представлені в таблиці 5.

Таблиця 5

Порівняння експозиції активної речовини (I) у щурів для прикладів 1-1, 1-2 та 3-1

	1-1 Приклад порівняння	1-2 Приклад порівняння	3-1 Аморфна тверда дисперсія (ASD)
Доза [мг/кг]	3,00	3,00	3,00
AUC [кг*год./л]	0,491	4,43	2,86
C _{макс} [кг/л]	0,089	0,794	0,610
F rel [%]	11	100	65

Результат: Дані AUC та C_{макс} свідчать про значні відмінності в експозиції активної речовини (I) після перорального застосування рідких препаратів прикладів 1-1 та 1-2 та аморфної твердої дисперсії (ASD) прикладу 3-1. Розчин PEG з прикладу 1-2 застосовують як 100 % референтний стандарт. Експозиція, отримана після введення аморфної твердої дисперсії (ASD) прикладу 3-1, значно вища порівняно з експозицією рідких препаратів прикладу 1-1. AUC збільшується приблизно в 5,8 разів, а C_{макс} збільшується приблизно в 6,8 разів для аморфної твердої дисперсії (ASD) прикладу 3-1.

Активна речовина (I) демонструє низьку біодоступність і гірший профіль розчинення, коли активну речовину (I) застосовують у кристалічній модифікації I. Активна речовина (I) у кристалічній модифікації I демонструє відносну біодоступність лише 11 % (приклад 1-1), тоді як аморфна тверда дисперсія, що містить активну речовину (I) в аморфній формі, демонструє відносну біодоступність 65 % (приклад 3-1) при введенні щурам.

Це доводить, що абсорбція та пероральна експозиція значно покращуються при введенні активної речовини (I) в аморфній формі, розчиненої в рідині (приклад 1-2) або у вигляді аморфної твердої дисперсії (ASD) прикладу 3-1, що містить активну речовину (I) у вигляді аморфної твердої дисперсії, порівняно з рідкою формою прикладу 1-1, що імітує стандартну ІЧ-таблетку прикладу 2-1, що містить активну речовину (I) у кристалічній модифікації I. Аморфна тверда дисперсія (ASD) забезпечує стабілізовану аморфну дію речовини (I), яка не демонструє ризик кристалізації порівняно зі стандартною інфрачервоною таблеткою (приклад 2-1, приклад порівняння).

7.2 Порівняння стандартних ІЧ-таблеток з розчином PEG (на людях)

Порівняльні приклади 2-1, 2-2 та 2-3 отримано за допомогою грануляції в псевдозрідженому шарі.

У порівняльних прикладах 2-2 і 2-3 активна речовина (I) в аморфній формі застосовується для отримання таблеток з дозуванням 50 мг (приклад 2-2) і 5 мг (приклад 2-3). Таблетку, що містить 5 мг активної речовини (I), випробовували в дозі 25 мг (5 таблеток по 5 мг активної речовини (I)) проти розчину PEG з прикладу 1-2 на людях. Результати представлені в Таблиці 6.

Таблиця 6

Порівняння експозиції активної речовини (I) у людини для прикладів 1-2 та 2-3

Лікування	AUC/D (год./л)	C _{макс} /D (1/л)
Таблетки ІЧ 5 × 5 мг з прикладу 2-3	0,237	0,0128
25 мг розчину PEG з прикладу 1-2	0,265	0,0149
Співвідношення / rel. BA	89,5 %	86,0 %

Результат: Порівняльний приклад 2-3 показав відносну BA 89,5 % для AUC/D і 86,0 % для C_{макс}/D порівняно з розчином PEG з прикладу 1-2.

Якщо застосовуються ті ж самі допоміжні речовини та концентрації допоміжних речовин, але активна речовина (I) застосовується у формі кристалічної модифікації I (порівняльний приклад 2-порівняно з аморфною формою у порівняльних прикладах 2-2 та 2-3, швидкість розчинення різко зменшується. Результати представлені в таблиці 7.

Таблиця 7

Порівняння профілів розчинення для прикладів 2-1 і 2-2 та 2-3

Моменти часу [хв]	5	10	15	30	45	60
приклад 2-3 [%]	--	--	98,2	98,6	98,8	98,7
приклад 2-2 [%]	--	--	101,5	100,2	99,5	98,8
приклад 2-1 [%]	20,4	32,5	37,8	43,0	47,1	49,7

Результат: Результати розчинення порівняльного прикладу 2-1 явно нижчі порівняно з порівняльними прикладами 2-2 і 2-3, що свідчить про знижену біодоступність (див. фігуру 1).

Порівняльні приклади 2-2 і 2-3 містять активну речовину (I) в аморфній формі без будь-яких стабілізаторів (наприклад, полімерів), що створює ризик кристалізації. Якщо кристалізація відбувається, біодоступність буде знижена.

7.3 Порівняння аморфних твердих дисперсій (АТД) з рідкими препаратами (на тваринній моделі)

Аморфна тверда дисперсія (ASD) з прикладів 3-1 до 3-5 виготовляється шляхом грануляції в псевдозрідженому шарі. Застосовуваний полімер слугує стабілізатором для запобігання кристалізації. Активна речовина (I) у кристалічній модифікації I, що застосовується у прикладі 3-3, переводиться в аморфний стан за допомогою цього виробничого процесу. Як носій можна застосовувати суміш наповнювача і промотора

дезінтеграції (приклад 3-1) або тільки промотора дезінтеграції (приклади 3-2-3-5). Розчинником може бути як етанол (приклад 3-1 і приклад 3-2), так і суміші етанолу та ацетону (приклади 3-3-3-5).

Експозиція активної речовини (I) з аморфної твердої дисперсії (ASD) (приклад 3-1) порівняно з рідкими препаратами (приклади 1-1 і 1-2) показана в таблиці 5.

7,4 Порівняння лікарських форм аморфних твердих дисперсій (ASD) зі стандартними ІЧ-таблетками (у людини)

У прикладах з 4-1 по 4-14 описані лікарські форми (таблетки), що містять аморфну тверду дисперсію (ASD) із застосуванням гранул, отриманих у прикладах з 3-1 по 3-5. У прикладах 4-1-4-3 гранулят прикладу 3-1 формують у таблетки з різною кількістю активної речовини (I) та різною кількістю додаткових допоміжних речовин.

Таблиця 8

Порівняння профілів розчинення прикладів 4-1 з 4-3 та 4-14 з порівняльним прикладом 2-2

Моменти часу [хв]	0	15	30	45	60
приклад 4-1 [%]	--	89,6	98,5	99,4	99,1
приклад 4-2 [%]	--	96,0	98,2	96,7	96,7
приклад 4-3 [%]	--	91,0	99,3	99,0	98,4
приклад 4-14 [%]	--	73	99	99	99
приклад 2-2 [%]	--	101,5	100,2	99,5	98,8

Результат: Для всіх прикладів (приклади 4-1 до 4-3 та 4-14) профілі розчинення можна порівняти з профілем розчинення порівняльного прикладу 2-2.

Приклад 4-3 описує лікарські форми (таблетки), що містять аморфну тверду дисперсію (ASD) із застосуванням гранул, отриманих у прикладі 3-1. Таблетку, що містить 25 мг активної речовини (I), випробовували на людях у дозі 25 мг порівняно з таблеткою з дозою 50 мг з прикладу 2-2. Результати представлені в таблиці 9.

Таблиця 9

Порівняння експозиції активної речовини (I) у людини для прикладів 4-3 та 2-2

Лікування	AUC/D (год./л)	C _{max} /D (1/л)
Таблетка 25 мг ASD з прикладу 4-3	0,253	0,0134
50 мг ІЧ-таблетки з прикладу 2-2	0,268	0,0141
Співвідношення / rel. BA	94,3 %	95,5 %

Приклади 4-14 описують фармацевтичні лікарські форми (таблетки), що містять аморфну тверду дисперсію (ASD) із застосуванням гранул, отриманих у прикладах 3-5. Таблетку, що містить 50 мг активної речовини (I), випробовували на людях у дозі 50 мг порівняно з дозою 25 мг з прикладу 4.3. Результати представлені в Таблиці 9а.

Таблиця 9а

Порівняння експозиції активної речовини (I) у людини для прикладів 4-3 та 4 14

Лікування	AUC/D (год./л)	C _{max} /D (1/л)
Таблетка 25 мг ASD з прикладу 4-3	0,268	0,0141
Таблетка 50 мг ASD з прикладу 4-14	0,254	0,0126
Співвідношення / rel. BA	94,9 %	88,8 %

Результат: Таблетки (приклад 4-3), отримані із застосуванням аморфної твердої дисперсії (ASD) з прикладу 3-1, показали високу відносну біодоступність у людини (відносна біодоступність 94,3 % для AUC/D і 95,5 % для C_{max}/D) порівняно з ІЧ-таблеткою з прикладу 2-2. Крім того, таблетки (приклади 4-14), отримані із застосуванням аморфної твердої дисперсії (ASD) з прикладу 3-5, показали високу відносну біодоступність у людини (відносна біодоступність 94,9 % для AUC/D і 88,8 % для C_{max}/D) порівняно з таблетками з прикладу 4-3. Можна зробити висновок, що технологія отримання грануляту в псевдозрідженому шарі призводить до високої біодоступності, оскільки вона переводить активну речовину (I) в аморфну форму незалежно від початкової модифікації активної речовини (I) (аморфна форма або кристалічна модифікація I), що застосовується в процесі, і в той же час стабілізує активну речовину (I) в аморфній формі для запобігання кристалізації.

Що завдяки застосуванню грануляції в псевдозрідженому шарі та допоміжних речовин згідно з цим винаходом нівелюється основний вплив модифікації активної речовини (I) (аморфна форма або кристалічна модифікація I) на біодоступність у людини, оскільки вихідна поліморфна форма, що застосовується для отримання ASD, під час технологічного способу отримання буде переведена в полімерно-стабілізовану аморфну форму, доведено прикладами 4-4 до 4-6. У цих прикладах 4-4 до 4-6 аморфна тверда дисперсія (ASD) з прикладу 3-3 застосовується для отримання таблеток, що містять різну кількість наповнювача в таблетці. Можна зробити висновок, що кількість наповнювача не є критичною для швидкого розчинення активної речовини (I), і всі приклади з 4-4 до 4-6 дозволяють отримати таблетки з необхідними характеристиками розчинення. Навіть зменшення кількості наповнювача до нуля в прикладі 4-7 (із застосуванням аморфної твердої дисперсії (ASD) прикладу 3-2) було можливим для отримання таблеток з дозою 50 мг з необхідними характеристиками розчинення. У прикладі 4-8 застосовували аморфну тверду дисперсію (ASD) прикладу 3-4, щоб довести, що

усунення наповнювача в постбленді також можливе для отримання таблетки 20 мг з необхідними характеристиками розчинення. У прикладах з 4-9 до 4-14 гранулят прикладу 3-5 застосовували для отримання таблеток з різним вмістом/кількістю промотора дезінтеграції. Було показано, що можна застосовувати широкий діапазон аж до нуля вмісту промотору дезінтеграції на стадії пост-змішування, досягаючи при цьому найбільш необхідних властивостей розчинення активної речовини (I) в таблетці. У прикладах з 4-11 до 4-14 було показано, що можна також досягти необхідних властивостей розчинення діючої речовини (I) в таблетці без застосування лаурилсульфату натрію в якості поверхнево-активної речовини. Порівняння швидкості розчинення таблеток активної речовини (I) у прикладах з 4-1 до 4-14 наведено в таблиці 3.

Порівняння різних полімерів як твердої дисперсійної основи:

У прикладах 4-15 та 4-17 в якості твердої дисперсійної основи застосовували Kollidon VA64, а в прикладі 4-16-HPMCAS MG. Дивно, але отримані значення розчинення залишаються дуже низькими (наприклад, 4-15: 11 %, наприклад, 4-16: 65 %, наприклад, 4-17: 13 %) і не відповідають критерію вивільнення активної речовини (I) щонайменше на 85 % через 30 хвилин. Крім того, особливо у таблеток Kollidon VA 64 спостерігався тривалий час розпаду, що перевищував 35 хвилин. Можна зробити висновок, що ні HPMCAS MG, ні Kollidon VA64 не підходять для досягнення необхідного критерію розчинення - вивільнення активної речовини (I) щонайменше на 85 % через 30 хвилин. Це чітко показує перевагу PVP, обраного в якості основи для твердого розчину.

У прикладі 4-18 гранулят прикладів 3-9 застосовували для отримання таблеток, які містять співвідношення активної речовини (I) до твердої дисперсійної основи 1:3. Приклад 4-18 відповідає критеріям розчинення, що полягає у вивільненні активної речовини (I) щонайменше на 85 % через 30 хвилин, але виявляє майже в 1,5 рази більший час розпаду та зменшене лікарське навантаження порівняно з прикладом 4-14.

7.5 Екструзія гарячим розплавом для отримання лікарських форм, що містять активну речовину (I) - Вплив на енантіомерну чистоту

Спосіб екструзії гарячим розплавом генерував велику кількість неправильного енантіомеру, який, як відомо, є неактивним для людини, незалежно від застосованої твердої дисперсійної основи, поверхнево-активної речовини або модифікації активної речовини (I) (аморфна форма або кристалічна модифікація I). Результати досліджень представлені в таблиці 10.

Таблиця 10

Вплив екструзії з розплаву та грануляції в псевдозрізженому шарі на енантіомерну чистоту активної речовини (I)

Гранулят відповідно до прикладу	Кількість неправильних енантіомерів на початку активної речовини (I)	Кількість неправильного енантіомеру в грануляті
5-1	< 0,2 %	4,5 %
5-2	< 0,2 %	3,6 %
5-3	< 0,2 %	5,8 %
5-4	1,2 %	8,8 %
5-5	1,2 %	8,5 %
5-6	1,2 %	5,9 %
3-1	< 0,2 %	< 0,2 %
3-4	< 0,2 %	< 0,2 %
3-5	< 0,2 %	< 0,2 %

Результат: Для способу екструзії гарячим розплавом (приклади 5-1 до 5-6 з Таблиці 10) утворення неправильного енантіомера, який є неефективним in-vivo, явно збільшується порівняно з початковою енантіомерною чистотою активної речовини (I). Тому екструзія гарячим розплавом не вважається відповідним способом. На відміну від способу екструзії гарячим розплавом, спосіб гранулювання в псевдозрізженому шарі не призводить до збільшення утворення неправильного енантіомеру діючої речовини (I) (приклади 3-1, 3-4 і 3-5 з таблиці 10).

Це свідчить про те, що активна речовина (I) повинна бути присутня в аморфній формі, що необхідно запобігати кристалізації активної речовини (I) та забезпечувати енантіомерну чистоту під час отримання та зберігання таблеток (лікарської форми), що містять активну речовину (I).

Ці дані підтверджують, що аморфна тверда дисперсія (ASD), що містить аморфну діючу речовину (I), стабілізовану полівінілпіролідом (PVP) та кроскармелозою натрію та виготовлена способом грануляції в псевдозрізженому шарі, демонструє чудову поведінку розчинення, що характеризується вивільненням активної речовини (I) щонайменше на 85 % через 30 хвилин. Крім того, зберігається енантіомерна чистота, аморфна тверда дисперсія, що містить діючу речовину (I), демонструє (довготривалу) стабільність при відкритому зберіганні при 40 °C та відносній вологості 75 % (жорсткі умови), а біодоступність є хорошою навіть для таблеток (лікарської форми), які зберігалися в цих жорстких умовах. Результати наведені в Таблиці 3.

8. Спосіб дезінтеграції

Відповідно до Європейської Фармакопеї, 10-е видання, остання редакція монографії 01/2020, тверді лікарські форми для перорального застосування випробовують в апараті з жорстким кошиком-стійкою. Шість випробовуваних зразків поміщають індивідуально в трубку кошика і додають диск. Апарат працює із застосуванням води в якості середовища при температурі 37 +/- 2 °C. Результати наведені в Таблиці 1 і Таблиці 3.

9. Спосіб PXRD

Дані порошкової рентгенівської дифракції (PXRD) реєстрували на дифрактометрі STOE STADI P із застосуванням монохроматизованого Cu-K альфа-1 випромінювання, чутливого до положення детектора, при

настройках генератора 40 кВ і 40 мА. Зразки збирали в перехідному режимі і готували у вигляді тонкого шару між двома фольгами. Кут сканування становив від 10° до 26° 2 тета з кроком 0,1° при 60 секундах/стадія.

10. Розчинність

Розчинність активної речовини (I) у кристалічній формі визначали в різних розчинниках. Результати представлені в таблиці 11.

Таблиця 11

Розчинність активної речовини (I) у кристалічній формі в різних розчинниках		
Кількість етанолу [%]	Кількість ацетону [%]	Розчинність* [мкг/мл]
100	0	35000
50	50	180000
0	100	80000

* розчинність може дещо відрізнятися між різними партіями

11. Пояснення фігур

Фігура 1: Порівняння профілю розчинення для прикладів 2-1, 2-2 та 2-3, що демонструє вплив застосування активної речовини (I) у кристалічній модифікації I.

