

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991590 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.30

(51) Int. Cl. A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/54 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2007.08.01

(54) НОВАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) 60/915,761; 60/947,731

(32) 2007.05.03; 2007.07.03

(33) US

(62) 201400387; 2007.08.01

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Капси Шивакумар Г., Мюллер
Фрэнсис Кс. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Описаны новые фармацевтические композиции, содержащие бис-(моноэтаноламин) 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразин]-2'-гидрокси-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты (оламин эльтромбопага), и способы их получения.

201991590

A2

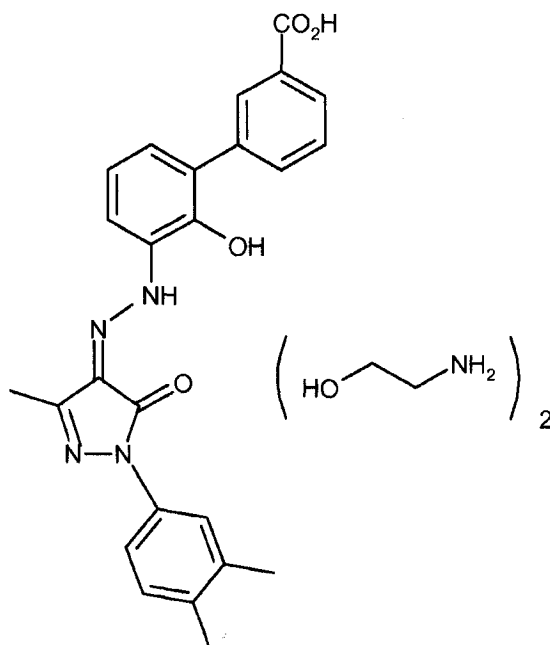
A2

201991590

НОВАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к гранулам и твердым фармацевтическим лекарственным формам для перорального применения, в частности, таблеткам или капсулам, содержащим бис (моноэтаноламин) 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден] гидразин]-2'-гидрокси-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты, представленный следующей формулой (I) и называемый в дальнейшем «оламином эльтромбопага», или соединением В.



Соединение В

Уровень техники

3'-{N'-[1-(3,4-диметилфенил)-3-метил-5-оксо-1,5-дигидропиразол-4-илиден] гидразин}-2'-гидроксидифенил-3-карбоновая кислота (в дальнейшем соединение А) представляет собой соединение, которое описано и заявлено, наряду с его фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами и эфирами, как применимое в качестве агониста рецептора к ТРО, в частности, в отношении повышения образования тромбоцитов и, в частности, для лечения тромбоцитопении, в международной заявке № РСТ/US01/16863 с датой международной подачи 24 мая 2001 года; номером международной публикации WO 01/89457 и датой международной публикации 29 ноября 2001 года; у которой номер

публикации в Соединенных Штатах US2004/0019190 A1, дата публикации в Соединенных Штатах 29 января 2004 года; в настоящее время патент США № 7160870, выданный 9 января 2007 года, раскрытие которого включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Соль бис(моноэтаноламина) данного соединения (как 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразин]-2'-гидрокси-[1,1'-дифенил]-3-карбоновая кислота, которая также описывает соединение А) описывается в международной заявке № PCT/US03/16255 с датой международной подачи 21 мая 2003 года; номером международной публикации WO 03/098002 и датой международной публикации 4 декабря 2003 года; у которой номер публикации в Соединенных Штатах US2006/0178518 A1 с датой публикации в Соединенных Штатах 10 августа 2006 года, раскрытие которой включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Соединение А описано для лечения дегенеративных заболеваний/повреждений в международной заявке № PCT/US04/013468 с датой международной подачи 29 апреля 2004 года, номером международной публикации WO 04/096154 и датой международной публикации США 2007/0105824 A1 с датой публикации в Соединенных Штатах 10 мая 2007 года, раскрытие которой включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Композиции, которые могут содержать соединение А и/или соединение В, описаны в международной заявке № PCT/US01/16863, международной заявке № PCT/US03/16255 и международной заявке № PCT/US04/013468.

Твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального применения являются общераспространенными и используемыми формами лекарственных препаратов для доставки фармацевтически активных соединений. Известно множество подобных форм, включая таблетки, капсулы, пилюли, таблетки для рассасывания и порошки.

Однако получение приемлемой твердой фармацевтической лекарственной формы для перорального применения в промышленном масштабе не всегда является простым. Рецепт и способ

производства должен быть таким, чтобы предоставить целостную твердую лекарственную форму, сохраняющую свою целостность до применения. Кроме того, твердая лекарственная форма должна обладать приемлемыми свойствами растворимости и распадаемости, чтобы обеспечить желательный профиль при ее использовании. Фармацевтически активные соединения с низкой растворимостью и/или соединения, способные взаимодействовать с обычно используемыми эксципиентами, могут обуславливать особые сложности при получении высококачественных твердых лекарственных форм, поскольку физические свойства лекарственного вещества влияют на свойства твердой лекарственной формы. Составитель препарата должен сопоставлять уникальные свойства лекарственного вещества со свойствами каждого эксципиента, чтобы получить безопасную, эффективную и простую в употреблении твердую лекарственную форму.

Оламин эльтромбопага предоставляет составителю лекарственной формы исключительные проблемы при попытке получить твердую фармацевтическую лекарственную форму для перорального применения, содержащую лекарственное соединение, в частности, таблетку или капсулу, с желательным фармакокинетическим профилем, в частности, в промышленном масштабе. Подобные проблемы включают в себя, но не ограничиваются, тенденцию данного соединения образовывать нерастворимые комплексы с металлами при контакте с эксципиентами, содержащими координационный металл, медленное растворение данного соединения из твердых лекарственных форм и тенденцию данного соединения претерпевать реакцию Майяра при контакте с эксципиентами, содержащими восстанавливающие сахара. Возникновение таких проблем оказывает неблагоприятное воздействие на введение оламина эльтромбопага in vivo.

Было бы желательно предоставить оламин эльтромбопага в виде твердой фармацевтической лекарственной формы для перорального применения в промышленном масштабе с желательным фармакокинетическим профилем.

Настоящее изобретение направлено на гранулы и твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального

применения, содержащие оламин эльтромбопага, при этом, в частности, данная твердая лекарственная форма представляет собой капсулу, подходящим образом, данные твердые лекарственные формы производят в промышленном масштабе.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к гранулам и твердым фармацевтическим лекарственным формы для перорального применения, содержащим терапевтически эффективное количество оламина эльтромбопага. Изобретение относится также к способу изготовления гранул и твердых фармацевтических лекарственных форм для перорального применения, содержащих оламин эльтромбопага.

Следующий аспект изобретения относится к гранулам и твердым фармацевтическим лекарственным формам для перорального применения, подходящим образом, капсулам, содержащим оламин эльтромбопага, получаемым с использованием разбавителей, которые, по существу, не содержат восстанавливающих сахаров, которые, как использовано в настоящем описании и в формуле изобретения, включают в себя разбавители, которые не содержат восстанавливающих сахаров, и которые, по существу, не содержат координирующих металлов, которые, как использовано в настоящем описании и в формуле изобретения, включают в себя разбавители, которые не содержат координирующих металлов. Подобные гранулы и твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального применения проявляют улучшенные свойства. Такие улучшенные свойства способствуют гарантии безопасного и эффективного лечения.

Следующий аспект данного изобретения относится к фармацевтическим таблеткам с пленочным покрытием, содержащим оламин эльтромбопага, в которых данное пленочное покрытие не содержит координирующих металлов, или лишь такое количество координирующего металла, которое приблизительно равно, или меньше 0,025 части соединения В. Подобные таблетки проявляют улучшенные свойства. Такие улучшенные свойства способствуют гарантии безопасного и эффективного лечения.

Следующий аспект данного изобретения относится к гранулам

и твердым фармацевтическим лекарственным формам для перорального применения, в частности, к капсулам, содержащим оламин эльтромбопага, которые составляют с частицами лекарственного вещества, размер которых находится в определенном интервале, где размер примерно 90% частиц лекарственного вещества находится в интервале от 10 до 90 микрон. Подобные таблетки проявляют улучшенные свойства. Такие улучшенные свойства способствуют гарантии безопасного и эффективного лечения.

Следующий аспект данного изобретения относится к гранулам и твердым фармацевтическим лекарственным формам для перорального применения, в частности к капсулам, содержащим оламин эльтромбопага, включающим в себя большое процентное содержание разрыхлителя, подходящим образом, количество, равное, или большее 4%. Подобные таблетки проявляют улучшенные свойства. Такие улучшенные свойства способствуют гарантии безопасного и эффективного лечения.

Следующий аспект данного изобретения относится к способу лечения тромбоцитопении, при этом данный способ включает в себя введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества гранул, или твердой фармацевтической лекарственной формы для перорального применения по настоящему изобретению.

Следующий аспект данного изобретения относится к способу агонизирования рецептора к ТРО, при этом данный способ включает в себя введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества гранул, или твердой фармацевтической лекарственной формы для перорального применения по настоящему изобретению.

Кроме того, в настоящее изобретение включены способы совместного введения гранул, или твердой фармацевтической лекарственной формы для перорального применения по настоящему изобретению, с другими активными ингредиентами.

Краткое описание чертежей

Фигура-1: На фигуре 1 изображено сравнение растворения таблеток, содержащих эльтромбопаг и металлсодержащий

разбавитель, и таблеток, содержащих эльтромбопаг и не содержащий металла разбавитель.

Фигура-2: На фигуре 2 изображено влияние размера частиц API на растворение эльтромбопага из таблеток по 75 мг.

Подробное описание изобретения

Под термином «координирующий металл» и «координирующие металлы» и их производные, используемым в настоящем описании, имеется в виду металл, или металлсодержащий эксципиент, подходящим образом, разбавитель, или металлсодержащее вещество для покрытия таблеток, которое образует комплекс, такой, как хелатный комплекс, в присутствии оламина эльтромбопага. Примеры подобных металлов включают в себя:

алюминий, кальций, медь, кобальт, золото, железо, магний, марганец и цинк.

Под термином «восстанавливающий сахар», используемым в настоящем описании, имеется в виду сахар, или сахарсодержащий эксципиент, подходящим образом, разбавитель, который взаимодействует с оламином эльтромбопага с образованием продукта Майяра при смешивании. Примеры подобных восстанавливающих сахаров включают в себя:

лактозу, мальтозу, глюкозу, арабинозу и фруктозу.

Термин реакция Майяра хорошо известен в данной области и используется в настоящем описании в своем обычном значении. В целом, термин реакция Майяра используется в настоящем описании для обозначения взаимодействия определенного здесь восстанавливающего сахара, в препарате, в частности, гранулах, или твердых лекарственных формах, с оламином эльтромбопага, в результате которой образуется пигмент, или пигменты, подходящим образом, коричневый пигмент. Данные пигменты называются в настоящем описании продуктами Майяра.

Используемый в настоящем описании термин «улучшенные свойства» и их производные, предусматривает несколько преимуществ в отношении фармакокинетического профиля высвобождения соединения B in vivo из препарата, в частности, из гранул, или твердой фармацевтической лекарственной формы для перорального применения, который использует аспект настоящего

изобретения, по сравнению с препаратом, который не использует этот аспект настоящего изобретения, при этом подходящим образом, данный препарат производится в промышленном масштабе, и будет изменяться в зависимости от конкретного используемого аспекта изобретения. Примеры улучшенных свойств включают в себя: повышенную биодоступность при пероральном применении, пониженное образование нерастворимых комплексов с металлами, улучшенную химическую стабильность, последовательный фармакокинетический профиль и последовательную скорость растворения.

Как использовано в настоящем описании, термин «лекарственное вещество», или «активный ингредиент» и их производные означают соединение В, или оламин эльтромбопага.

Под использованным в настоящем описании термином «промышленный масштаб» имеется в виду получение партии в масштабе, превышающем примерно 20 кг гранулированной смеси, в частности, превышающем 50 кг, в частности, превышающем 75 кг, или объем партии, подходящий для получения, по меньшей мере, 50000 таблеток, в частности, по меньшей мере, 75000 таблеток, подходящим образом, по меньшей мере, 100000 таблеток.

При указании на то, что разбавители для использования в настоящем описании и в формуле изобретения в существенной степени не содержат координирующих металлов и/или которые, по существу, не содержат восстанавливающих сахаров, предполагается, что минорные количества, например, около 5%, или менее, компонента разбавителя могли бы содержать координирующий металл и/или восстанавливающий сахар, или восстанавливающие сахара. В данном аспекте изобретения полагают, что крайне незначительные количества координирующих металлов и/или восстанавливающих сахаров могут содержаться в компоненте разбавителя, не оказывая неблагоприятного влияния на эффективность таблеток.

Термин «эффективное количество» и его производные означает такое количество лекарственного вещества, или активного ингредиента, которое вызовет биологическую, или медицинскую реакцию у ткани, системы, животного, или человека, к которой

стремится, например, исследователь, или врач-клиницист. Кроме того, термин «терапевтически эффективное количество» означает любое количество, которое, при сравнении с соответствующим субъектом, не получающим подобного количества, приводит к улучшенному лечению, исцелению, предупреждению, или улучшению состояния заболевания, расстройства, или побочного эффекта, или снижению скорости развития заболевания, или расстройства. В рамки данного термина входят также количества, эффективные для улучшения нормальной физиологической функции.

Использованный в настоящем описании термин «препарат» и его производные, если не определено иначе, относится к гранулам и/или твердым фармацевтическим лекарственным формам для перорального применения согласно изобретению, которые содержат оламин эльтромбопага.

Под использованным в настоящем описании термином «совместное введение» и его производными понимается либо одновременное введение, либо какой-либо способ отдельного последовательного введения гранул и/или твердой фармацевтической лекарственной формы для перорального применения по настоящему изобретению, и дополнительного активного ингредиента, или ингредиентов, известных для лечения тромбоцитопении, включая тромбоцитопению, вызванную химиотерапией, и пересадку костного мозга и прочие состояния со сниженной выработкой тромбоцитов. Использованный в настоящем описании термин дополнительный активный ингредиент, или ингредиенты, включает в себя любое соединение, или терапевтический агент, о котором известно, что он проявляет, или проявляющий благоприятные свойства при введении с ТРО, или миметиком ТРО. Предпочтительно, если введение не является одновременным, данные соединения вводят в ближайшем временном соседстве по отношению друг к другу. Кроме того, не имеет значения, вводят ли данные соединения в составе одной и той же лекарственной формы, например, одно соединение можно вводить местно, а другое соединение можно вводить перорально.

Примеры дополнительного активного ингредиента, или ингредиентов, для использования в сочетании с изобретенными в

настоящее время препаратами включают в себя, но не ограничиваются: химиопротективными, или миелопротективными агентами, такими, как G-CSF, BB10010 (Clemons et al., Breast Cancer Res. Treatment, 1999, 57, 127), амифостином (Ethyol) (Fetscher et al., Current Opinion in Hemat., 2000, 7, 255-60), SCF, IL-11, MCP-4, IL-1-beta, AcSDKP (Gaudron et al., Stem Cells, 1999, 17, 100-6), TNF-a, TGF-b, MIP-1a (Egger et al., Bone Marrow Transpl., 1998, 22 (Suppl. 2), 34-35), и другими молекулами, для которых установлено, что они обладают свойствами анти-апоптоза, выживаемости и пролиферативности.

Используемый в настоящем изобретении термин «гранулы» и его производные относится к частицам лекарственного препарата, содержащим оламин эльтромбопага, разбавители, которые, по существу, не содержат координирующих металлов и/или которые, по существу, не содержат восстанавливающих сахаров, и, подходящим образом, также связующие вещества и/или смазочные вещества и/или разрыхлители, так, что данные частицы подходят для использования при получении твердых фармацевтических лекарственных форм для перорального применения. Можно также вводить данные гранулы нуждающемуся в этом субъекту в качестве лекарственного средства. Однако ожидается, что данные гранулы наиболее подходят для использования при получении твердых фармацевтических лекарственных форм для перорального применения, как указано выше.

Используемый в настоящем изобретении термин «твердая фармацевтическая лекарственная форма для перорального применения» и «твердая лекарственная форма» и их производные относятся к конечному фармацевтическому препарату, содержащему оламин эльтромбопага, такому, как таблетки, капсулы, пилюли, таблетки для рассасывания и порошки (включая варианты с покрытием любого из подобных препаратов), которые подходят для введения in vivo.

Подходящим образом, гранулы и твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального применения по настоящему изобретению содержат оламин эльтромбопага, разбавитель (известный также как наполнитель, или наполнитель) и,

подходящим образом, связующее вещество и/или смазочное вещество и/или разрыхлитель. Специалистам в данной области будет понятно, что данное вещество может выполнять в таблетированном препарате одну, или более функций, хотя обычно данное вещество включено для его основной функции. Процентное содержание разбавителя, связующего вещества, смазочного вещества и разрыхлителя, данное в настоящем описании и в формуле изобретения, приведено из расчета на массу таблетки.

Разбавители обеспечивают массу, например, для придания таблетке удобного размера для обработки. Кроме того, разбавители могут способствовать обработке за счет придания улучшенных физических свойств, таких, как текучесть, прессуемость и твердость таблетки. Вследствие сравнительно высокого процентного содержания разбавителя и объема непосредственного контакта между разбавителем и активным соединением в обычном фармацевтическом препарате, взаимодействие разбавителя с активным соединением имеет особое значение для составителя. Примеры разбавителей, подходящих для общего использования, включают в себя: водорастворимые наполнители и нерастворимые в воде наполнители, такие, как фосфат кальция (например, двух- и трехосновный, гидратированный, или безводный), сульфат кальция, карбонат кальция, карбонат магния, каолин, высушенную распылением, или безводную лактозу, целлюлозу (например, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу), прежелатинизированный крахмал, крахмал, лактитол, маннит, сорбит, мальтодекстрин, порошкообразный сахар, кусковой сахар, сахарозу, декстрозу и инозитол. Для таблеток по настоящему изобретению подходят разбавители, не содержащие координирующих металлов, и разбавители, представляющие собой не восстанавливающие сахара. Подходящие для использования в данном изобретении разбавители включают в себя микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, прежелатинизированный крахмал, крахмал, лактитол, маннит, сорбит и мальтодекстрин. Не подходящие разбавители включают в себя фосфат кальция (например, двух- и трехосновный, гидратированный, или безводный), сульфат кальция, карбонат

кальция, карбонат магния, каолин и высушенную распылением, или безводную лактозу. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения разбавитель состоит как из маннита, так и из микрокристаллической целлюлозы.

Гранулы и твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального применения по настоящему изобретению обычно содержат от приблизительно 25% до приблизительно 89% одного, или более разбавителей.

Один из аспектов настоящего изобретения включает в себя гранулы, при этом данные гранулы составлены с использованием разбавителя, или разбавителей, которые, по существу, не содержат координирующих металлов и/или которые, по существу, не содержат восстанавливающих сахаров.

Один из аспектов настоящего изобретения включает в себя твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального применения, при этом данные твердые лекарственные формы составлены с использованием разбавителя, или разбавителей, которые, по существу, не содержат координирующих металлов и/или которые, по существу, не содержат восстанавливающих сахаров.

Один из аспектов настоящего изобретения включает в себя фармацевтические таблетки, при этом данные таблетки составлены с использованием разбавителя, или разбавителей, которые, по существу, не содержат координирующих металлов и/или которые, по существу, не содержат восстанавливающих сахаров.

Один из аспектов настоящего изобретения включает в себя фармацевтические капсулы, при этом данные капсулы составлены с использованием разбавителя, или разбавителей, которые, по существу, не содержат координирующих металлов и/или которые, по существу, не содержат восстанавливающих сахаров.

Связующее вещество придает порошкообразному веществу когезионные свойства. Примеры связующих веществ, подходящих для использования в настоящем изобретении, включают в себя: крахмал (например, пастообразный, прежелатинизированный, вязкий), желатин, сахара (например, сахарозу, глюкозу, декстрозу, мелассу, лактозу, декстрин, ксилит, сорбит), полиметакрилаты, природные и синтетические смолы (например, аравийскую камедь,

альгиновую кислоту и ее соли, например, альгинат натрия, трагакантовую камедь, экстракт ирландского мха, камедь панвар, камедь Гхатти, гуаровую камедь, зеин), производные целлюлозы [такие, как карбоксиметилцеллюлоза и ее соли, метилцеллюлоза (МС), гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС), гидроксизтилцеллюлоза (НЕС) и этилцеллюлоза (ЕС)], поливинилпирролидон, веегам, арабогалактан из лиственницы, полиэтиленгликоль, воски, воду, спирт, алюмосиликат магния и бентониты. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения связующее вещество включает в себя поливинилпирролидон (PVP).

Гранулы и твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального применения по настоящему изобретению обычно содержат примерно до 8% связующего вещества. Препараты в частности содержат примерно до 5%, в частности, примерно до 2% связующего вещества.

Смазочные вещества, как правило, используют для улучшения обрабатываемости, например, для предотвращения прилипания вещества препарата к производственному оборудованию, снижения межчастичного трения, повышения скорости текучести препарата и/или для содействия выбросу препаратов из производственного оборудования. Примеры смазочных веществ, подходящих для использования в настоящем изобретении, включают в себя: тальк, стеараты (например, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, пальмитостеарат), стеариновую кислоту, гидрированные растительные масла, глицерилбеганат, полиэтиленгликоль, полимеры этиленоксида (например, CARBOWAX), жидкий парафин, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, олеат натрия, стеарилфумарат натрия, DL-лейцин и производные кремнезема (например, коллоидный оксид кремния, коллоидный кремнезем, пирогенный кремнезем и гидратированный кремнеалюминат натрия). В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения смазочное вещество включает в себя стеарат магния.

Гранулы и твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального применения по настоящему изобретению обычно содержат примерно до 2% смазочного вещества. Препараты в

частности содержат примерно до 1,5%, в частности, примерно до 1% смазочного вещества.

Разрыхлители используют для облегчения измельчения, или дезинтеграции препарата после введения. Примеры разрыхлителей, подходящих для использования в настоящем изобретении, включают в себя: крахмалы, целлюлозы, смолы, сшитые полимеры и шипучие вещества, такие, как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал, модифицированный кукурузный крахмал, кроскармеллозу натрия, кросповидон, гликолят крахмала натрия, веегам HV, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, целлюлозу, модифицированную целлюлозную смолу (например, Ac-Di-Sol R), агар-агар, бентонит, монтмориллонитовую глину, природные губки, катионообменные смолы, ионообменные смолы (например, полиакрин калия), альгиновую кислоту и альгинаты, гуаровую камедь, цитрусовую мякоть, карбоксиметилцеллюлозу и ее соли, такие, как лаурилсульфат натрия, алюмосиликат магния, гидроалюмосиликат, гидрокарбонат натрия в смеси с подкисляющим веществом, таким, как винная кислота, или лимонная кислота. В одном из вариантов осуществления разрыхлитель представляет собой гликолят крахмала натрия.

Гранулы и твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального применения по настоящему изобретению обычно содержат разрыхлитель в количестве от приблизительно 4% до приблизительно 12%. Препараты подходящим образом содержат от приблизительно 6% до приблизительно 10%, подходящим образом, от приблизительно 7% до приблизительно 9% разрыхлителя.

Твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального применения, в частности таблетки, в частности капсулы, по настоящему изобретению обычно будут иметь размер в пределах 1 грамма, например, от приблизительно 0,01 грамма до приблизительно 0,8 грамм. Данные твердые лекарственные формы обычно содержат от приблизительно 5 мг до приблизительно 900 мг оламина эльтромбопага на лекарственную форму. В подходящих вариантах осуществления твердые лекарственные формы содержат от приблизительно 5 мг до приблизительно 200 мг оламина

эльтромбопага (например, примерно в 100–800 мг лекарственной формы). Таблетированные препараты по изобретению могут иметь множество форм, включая ромбовидную, модифицированную капсулу, модифицированный овал и гексагональную, и может необязательно иметь наклон.

Таблетки

Выбор конкретных типов и количеств эксципиентов и используемой методики таблетирования зависит от дальнейших свойств оламина эльтромбопага и эксципиентов, например, сжимаемости, текучести, размера частиц, совместимости и плотности. Таблетки можно получить методами, известными в данной области техники, включая прямое прессование, сухое гранулирование, гранулирование в псевдооживленном слое и влажное гранулирование, и, соответственно, будет изменяться тип используемых эксципиентов. Было найдено, что влажное гранулирование особенно подходит для получения таблеток с высокой прочностью, малой ломкостью, содержащих относительно высокие концентрации оламина эльтромбопага (например, около 40%, или выше) в масштабе, подходящем для промышленного производства. Подходящие таблетки данного изобретения, гранулированные влажным способом, включают в себя гранулы, содержащие оламин эльтромбопага и один, или более наполнителей, связующих веществ и разрыхлителей, где гранулы смешивают с дополнительным наполнителем, связующим веществом, разрыхлителем и/или смазочным веществом для получения прессуемой смеси, которую прессуют для получения таблеток.

В настоящее изобретение включены фармацевтические композиции в форме таблетки, подходящим образом полученные в промышленном масштабе, которые содержат оламин эльтромбопага, где таблетка получена способом влажного гранулирования с использованием разбавителя, или разбавителей, которые, по существу, не содержат координирующих металлов и/или которые, по существу, не содержат восстанавливающих сахаров. В настоящее изобретение включены также такие фармацевтические композиции, которые содержат пленочное покрытие, где данное пленочное покрытие по существу, не содержит координирующих металлов, или

лишь такое количество координирующего металла, которое приблизительно равно, или меньше 0,025 частей соединения В.

В настоящее изобретение включены также фармацевтические композиции, содержащие оламин эльтромбопага, в которых таблетка получена способом влажного гранулирования, подходящим образом, в промышленном масштабе, с использованием разбавителя, или разбавителей, которые, по существу, не содержат координирующих металлов и/или которые, по существу, не содержат восстанавливающих сахаров, и около 90% частиц оламина эльтромбопага имеют размер частиц более 10 микрон, но менее 90 микрон.

В настоящее изобретение включены также фармацевтические композиции, содержащие оламин эльтромбопага, в которых таблетка получена способом влажного гранулирования, подходящим образом, в промышленном масштабе, с использованием разбавителя, или разбавителей, которые, по существу, не содержат координирующих металлов и/или которые, по существу, не содержат восстанавливающих сахаров, и около 90% частиц оламина эльтромбопага имеют размер частиц более 10 микрон, но менее 90 микрон, подходящим образом, более 20 микрон, но менее 50 микрон.

В настоящее изобретение включены также фармацевтические композиции, содержащие оламин эльтромбопага, в которых таблетка получена способом влажного гранулирования, подходящим образом, в промышленном масштабе, с использованием разбавителя, или разбавителей, которые, по существу, не содержат координирующих металлов и/или которые, по существу, не содержат восстанавливающих сахаров, и около 50% частиц оламина эльтромбопага имеют размер частиц более 5 микрон, но менее 50 микрон, подходящим образом, более 5 микрон, но менее 20 микрон.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения таблетки настоящего изобретения содержат:

(i) от приблизительно 2% до приблизительно 65% оламина эльтромбопага;

(ii) от приблизительно 25% до приблизительно 89% разбавителя;

(iii) примерно до 8% связующего вещества, в частности, примерно до 5%, в частности, примерно до 4%;

(iv) примерно до 2% смазочного вещества, в частности, примерно до 1,5%, в частности, примерно до 1%; и

(v) от приблизительно 4% до приблизительно 12% разрыхлителя, в частности, от 6% до 10%, в частности, от 7% до 9%.

Подходящие таблетки, полученные способом влажного гранулирования, содержат, из расчета на массу таблетки, от приблизительно 10% до приблизительно 95% активных интрагранул оламина эльтромбопага и от приблизительно 5% до приблизительно 90% внешних эксципиентов, при этом активные интрагранулы оламина эльтромбопага содержат, из расчета на массу данных интрагранул:

(i) от приблизительно 2% до приблизительно 88% оламина эльтромбопага;

(ii) от приблизительно 10% до приблизительно 96% разбавителя;

(iii) от приблизительно 2% до приблизительно 5% связующего вещества; и

(iv) необязательно от приблизительно 0% до приблизительно 4% разрыхлителя;

и где внешние эксципиенты включают в себя, из расчета на массу таблетки:

(i) от приблизительно 0% до приблизительно 70% разбавителя;

(ii) от приблизительно 0,25% до приблизительно 2%, подходящим образом, от приблизительно 0,25% до приблизительно 1,25% смазочного вещества; и

(iii) от приблизительно 4% до приблизительно 10% разрыхлителя.

В упомянутых выше вариантах осуществления разбавитель подходящим образом представляет собой сочетание маннита и микрокристаллической целлюлозы, не восстанавливающий сахар подходящим образом представляет собой маннит, связующее вещество, в частности, представляет собой поливинилпирролидон,

смазочное вещество, в частности представляет, собой стеарат магния, а разрыхлитель представляет собой гликолят крахмала натрия. Подходящим образом, наполнитель интрагранул представляет собой смесь маннита и микрокристаллической целлюлозы, а внешний наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения на таблетки нанесено пленочное покрытие, полученное из водной композиции пленочного покрытия. Водные композиции пленочного покрытия, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают в себя пленкообразующий полимер, воду в качестве носителя, и, необязательно, одно, или более вспомогательных веществ, такие, как вещества, известные в области пленочных покрытий. Если пленочное покрытие содержит координирующий металл, как использовано в настоящем описании, количество координирующего металла приблизительно равно, или меньше 0,025 частей соединения В.

Пленкообразующий полимер выбирают для получения пленочных покрытий с механическими свойствами (например, механической прочностью, гибкостью), которые подходят для удовлетворения требованиям эксплуатационных качеств, таких, как качества, необходимые для среды предназначенного использования (например, кривая растворимости в желудочно-кишечных жидкостях), и/или для использования (например, вязкость раствора). Примеры подходящих пленкообразующих полимеров включают в себя полимеры целлюлозы (например, простые эфиры целлюлозы, такие, как НРМС, НРС, МС, ЕС, НЕС, САР, сульфат этилцеллюлозы натрия, карбоксиметилцеллюлозу и так далее), поливинилпирролидон, зеин и акриловые полимеры (например, сополимеры метакриловой кислоты/эфира метакриловой кислоты, такие, как сополимеры метакриловой кислоты/метилметакрилата и так далее). В настоящем изобретении предпочтительными являются полимеры целлюлозы, в особенности простые эфиры целлюлозы, а более конкретно, НРМС и НРС. Данные полимеры обычно предоставляются в виде растворов на основе либо водного, либо органического растворителя, либо водных дисперсий. Однако полимеры можно предоставить в сухом

виде, отдельно, или в виде порошковой смеси с другими компонентами (например, пластификатором и/или красителем), которые вносят в раствор, или дисперсию пользователем путем смешивания с водным носителем.

Водная композиция пленочного покрытия также содержит воду в качестве носителя для других компонентов, чтобы способствовать их доставке на поверхность таблетки. Данный носитель может необязательно включать в себя также один, или более водорастворимый растворитель, например, спирты (например, метанол, изопропанол, пропанол) и кетоны (например, ацетон). Опытный специалист может выбрать подходящие компоненты носителя для обеспечения хорошего взаимодействия между пленкообразующим полимером и носителем, чтобы гарантировать хорошие свойства пленки. В целом взаимодействие полимер-носитель планируют так, чтобы получить максимальное удлинение полимерной цепи для получения пленок, обладающих наивысшей когезионной прочностью и, таким образом, механическими свойствами. Кроме того, компоненты выбирают для получения хорошего нанесения пленкообразующего полимера на поверхность таблетки, так, чтобы достигалась плотная и приклеенная пленка.

Водная композиция пленочного покрытия может необязательно включать в себя одно, или более вспомогательных веществ, известных в данной области, таких, как пластификаторы, красители, добавки для уменьшения вязкости, вторичные пленкообразующие полимеры, вспомогательные средства для повышения текучести, поверхностно-активные вещества (например, для содействия распространению), мальтодекстрин и полидекстрозу.

Пластификаторы придают пленке гибкость, которая может снизить растрескивание пленки и улучшить прилипание к таблетке. Подходящие пластификаторы обычно имеют высокую совместимость с пленкообразующим полимером и достаточную прочность, так что свойства покрытия, как правило, стабильны. Примеры подходящих пластификаторов включают в себя глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, с молекулярной массой от 200 до 20000, включая PEG 400, 4000, 6000, 8000 и 20000 от Union

Carbide), триацетат глицерина (также известный как триацетин), ацетилованный моноглицерид, сложные эфиры лимонной кислоты (например, триэтилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, трибутилцитрат, ацетилтрибутилцитрат), сложные эфиры фталевой кислоты (например, диэтилфталат), минеральное масло и гидрированный сироп глюкозы. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения пластификатор выбирают из полиэтиленгликолей, триацетина, пропиленгликоля, глицерина и их смесей.

Водная композиция пленочного покрытия подходящим образом включает в себя один, или более красителей. Помимо увеличения эстетической привлекательности, краситель обеспечивает распознавание продукта. Подходящие красители включают в себя красители, утвержденные и сертифицированные FDA, включая утвержденные FD&C D&C красители, лаки и пигменты, и диоксид титана, при условии, что пленочное покрытие не содержит координирующих металлов, или только такое количество координирующего металла, которое приблизительно равно, или меньше 0,025 частей соединения В.

Подходящим образом краситель содержит одно, или более окрашивающих веществ, выбранных из группы, включающей в себя красные оксиды железа, красные красители и лаки, желтые оксиды железа, желтые красители и лаки, диоксид титана и индиго кармин. Например, краситель можно выбрать для придания легкого бежевого оттенка, например, состоящего, по существу, из а) красного оксида железа, красного красителя и/или красного лака, б) желтого оксида железа, желтого красителя и/или желтого лака и с) диоксида титана. Альтернативным образом, краситель можно выбрать для придания розового оттенка (например, состоящего, по существу, из диоксида титана и красного оксида железа, красного красителя и/или красного лака), зеленоватого оттенка (например, состоящего, по существу, из желтого оксида железа, желтого красителя и/или желтого лака, индиго кармина и диоксида титана), синеватого оттенка (например, состоящего, по существу, из диоксида титана и индиго кармина), оранжевого оттенка (например, состоящего, по существу, из диоксида титана и красителя желтый «солнечный закат»).

Упомянутые выше красители, содержащие координирующий металл, являются приемлемыми в концентрации, которая приблизительно равна, или меньше 0,025 частей соединения В.

В подходящих альтернативных вариантах осуществления водная композиция пленочного покрытия для использования в настоящем изобретении включает в себя:

- (i) целлюлозный пленкообразующий полимер и
- (ii) пластификатор.

Подходящим образом, подобные композиции также содержат краситель. Подобные композиции могут также содержать одно, или более вспомогательных веществ, таких, как добавка для уменьшения вязкости, вещество для повышения текучести, поверхностно-активное вещество и вторичный пленкообразующий полимер.

Примеры необязательных добавок для уменьшения вязкости включают в себя лецитин, стеариновую кислоту, минеральное масло, модифицированные производные крахмала, декстрин тапиоки и полиэтиленгликоль. Примеры вторичных пленкообразующих полимеров включают в себя альгинат натрия, альгинат пропиленгликоля и поливинилпирролидон. Примеры необязательных поверхностно-активных веществ включают в себя диоктилсульфосукцинат натрия и полисорбат 80. Примеры необязательных веществ для повышения текучести включают в себя тальк, пирогенный диоксид кремния, бентонит, гидрированные растительные масла, стеарины и воски.

Водная композиция пленочного покрытия обычно содержит от приблизительно 5% до приблизительно 25%, подходящим образом, от приблизительно 5% до приблизительно 20% твердых веществ покрытия в носителе. В подходящих вариантах осуществления данные твердые вещества обычно включают в себя от приблизительно 25% до приблизительно 70%, подходящим образом, от приблизительно 60% до приблизительно 70% пленкообразующего полимера, от приблизительно 5% до приблизительно 10%, подходящим образом, от приблизительно 6% до приблизительно 8% пластификатора и от приблизительно 20% до приблизительно 35% красителя по массе.

Ряд подходящих водных композиций пленочного покрытия является коммерчески доступным. Водная композиция пленочного покрытия может быть предоставлена в виде раствора, или дисперсии. Альтернативным образом, данная композиция может быть предоставлена в сухой форме, которую можно соединить с компонентами носителя в соответствии с инструкциями поставщика до нанесения покрытия на таблетку. Подходящим образом, водные композиции пленочного покрытия представляют собой композиции, доступные от Colorcon, Inc. Of West Point, PA, под торговой маркой OPADRY и OPADRY II (не ограничивающие примеры включают в себя Opadry YS-1-7706-G белый, Opadry желтый 03B92357, Opadry синий 03B9042). Данные композиции доступны в виде сухих композиций пленочного покрытия, которые можно растворить в воде незадолго до употребления. Составы OPADRY и OPADRY II содержат целлюлозный пленкообразующий полимер (например, HPMS и/или HPS) и могут включать в себя полидекстрозу, мальтодекстрин, пластификатор (например, триацетин, полиэтиленгликоль), полисорбат 80, краситель (например, диоксид титана, один, или более красителей, или лаков) и/или другие подходящие пленкообразующие полимеры (например, акрилат-метакрилатные сополимеры). Подходящие составы OPADRY и OPADRY II могут содержать пластификатор и один, или более из числа мальтодекстрина и полидекстрозы (включая, но не ограничиваясь, а) триацетином и полидекстрозой, или мальтодекстрином, или лактозой, или б) полиэтиленгликолем и полидекстрозой, или мальтодекстрином).

На таблетки также соответствующим образом наносят покрытие для получения равномерного покрытия без пятен. На таблетки обычно наносят покрытие для получения прироста сухой массы таблетки от приблизительно 2 до приблизительно 5%, подходящим образом, от приблизительно 3 до приблизительно 4%.

На непокрытые ядра таблеток наносят покрытие при помощи водной композиции пленочного покрытия методами, которые хорошо известны в данной области, с использованием коммерчески доступного оборудования (например, Thomas Accela-Cota, Vector Hi-Coater, Compu-Lab 36). В целом, данный процесс обычно

включает в себя вращение, или встряхивание таблеток в резервуаре, или суспендирование таблеток на воздушной подушке (псевдоожиженный слой) и периодическое, или непрерывное (предпочтительно, непрерывное) распыление дисперсного потока атомизированных капель композиции покрытия на таблетки, смачивание, распространение и объединение капель на поверхности таблеток с образованием плотного и клейкого пленочного покрытия. Таблетки обычно нагревают до температуры от приблизительно 40 до 50°C, в частности, от приблизительно 45 до приблизительно 50°C воздухом с температурой примерно до 75°C, в частности, от приблизительно 65 до приблизительно 70°C.

Способ получения таблетки

Фармацевтические таблетки по изобретению, полученные методом влажного гранулирования, можно получать способом, который включает в себя стадии:

I) получения гранул, которое включает в себя стадии:

a) смешивания сухих веществ, включающих в себя оламин эльтромбопага, разбавитель, связующее вещество и, необязательно, разрыхлитель в течение времени, достаточного для гомогенизации данных веществ;

b) добавления грануляционной жидкости к смеси сухих веществ, предпочтительно, при перемешивании;

c) перемешивания грануляционной жидкости со смесью сухих веществ в течение времени грануляции, достаточного для равномерного, в целом, смачивания сухих веществ, для того, чтобы получить влажные гранулы;

d) влажного измельчения влажных гранул;

e) сушки гранул, измельченных влажным способом, для получения сухих гранул; и

f) сухого измельчения сухих гранул для получения гранул желательного размера;

II) получения таблетки, которое включает в себя стадии:

a) смешивание гранул, полученных на стадии I) f) с внешними эксципиентами, включающими в себя наполнитель, смазочное вещество и разрыхлитель, в течение времени,

достаточного для гомогенизации гранул и внешних эксципиентов; и

b) прессование смеси, содержащей гранулы и внешние эксципиенты, для получения таблетки.

Подходящим образом, на таблетки затем наносят пленочное покрытие, в особенности, водное пленочное покрытие.

В процессе получения гранул способом влажного измельчения, сухие вещества можно смешивать с использованием подходящего оборудования, такого, как известное в данной области техники (например, Niro-Fielder Blender/Granulator, Bear Varimixer, Key High Shear Mixer/Granulator) в течение времени, достаточного для гомогенизации веществ, например, примерно в течение 3 минут.

После этого к сухой смеси добавляют грануляционную жидкость, предпочтительно, при перемешивании. Грануляционная жидкость подходящим образом представляет собой воду, хотя, альтернативным образом, может состоять из воды в смеси с одним, или более связующими веществами, такими, как PVP и HPMS, в количестве от приблизительно 10 об./масс.% до приблизительно 30 об./масс.% грануляционной жидкости из расчета на всю влажную грануляционную смесь, используемую подходящим образом. Грануляционную жидкость и сухие вещества можно смешивать при использовании подходящего оборудования, такого, как известное в данной области техники (например, Niro-Fielder Blender/Granulator, Bear Varimixer, Key High Shear Mixer/Granulator) в течение общего времени, достаточного для равномерного смачивания сухого вещества, чтобы получить влажные гранулы, подходящим образом, в течение от приблизительно 3 до приблизительно 15 минут. Обычно жидкость добавляют к сухому веществу при перемешивании в течение промежутка времени от приблизительно 1 до приблизительно 15 минут, затем всю загрузку перемешивают в течение дополнительного времени (пост-грануляционное время прибавления жидкости) в течение от приблизительно 0,5 минут до приблизительно 6 минут.

В подходящем варианте осуществления используют от приблизительно 10 об./масс.% до приблизительно 30 об./масс.% грануляционной жидкости и время гранулирования при пост-

грануляционном добавлении жидкости в течение от приблизительно 6 минут, или менее. Подходящим образом, используют около 24 об./масс.% грануляционной жидкости и время гранулирования при пост-грануляционном добавлении жидкости менее 3 минут, например, около 2,5 минут. Подходящим образом, используют около 16 об./масс.% грануляционной жидкости и время гранулирования при пост-грануляционном добавлении жидкости свыше 2,5 минут, например, около 4 минут.

Затем влажные гранулы подвергают влажному измельчению методами, которые известны в данной области, для получения влажной массы, в целом, одинакового размера (так, чтобы гранулы высыхали сравнительно равномерно). Подходящие методики влажного измельчения могут включать в себя просеивание (например, ручные сита), дробильные мельницы (такие, как Co-mil, включая, но не ограничиваясь, решетом 0,375'''), или экструдеры.

Гранулы, подвергнутые влажному измельчению, сушат методами, такими, как известные в данной области, для получения в целом равномерного высушивания, до низкого остаточного количества грануляционной жидкости (предпочтительно, от приблизительно 0,5% до приблизительно 1,0%). Подходящим сушильным оборудованием являются сушилки с псевдоожиженным слоем.

После этого сухие гранулы измельчают сухим способом при помощи известных методов для получения, в целом, гранул одинакового размера (одномодальное распределение), подходящим образом, со средним диаметром частиц менее 240 микрон (который, как обнаружено, обеспечивает однородность содержимого). Подходящее оборудование для сухого измельчения включает в себя Co-mils, включая, но не ограничиваясь, решетом 0,094'''.

Подходящим образом, гранулы и сухие вещества смеси для прессования, как правило, являются одномодальными в распределении по размерам, чтобы облегчить образование однородной смеси и уменьшить возможное разделение смеси после смешивания. В случае необходимости сухие вещества можно предварительно просеять, чтобы получить желательное распределение частиц по размерам. Особенно полезным для

деагломерации смазочного вещества может оказаться просеивание смазочного вещества.

В процессе получения смеси для прессования, гранулы, наполнитель и разрыхлитель перемешивают в течение подходящего промежутка времени, от приблизительно 5 до 15 минут. После этого добавляют смазочное вещество и перемешивают в течение подходящего промежутка времени, от приблизительно 1 до 4 минут. Затем смесь прессуют в таблетки с использованием прессов, таких, как известные в данной области техники (например, ротационного пресса для таблетирования).

Было найдено, что указанные выше концентрации грануляционной жидкости, времена гранулирования и эксципиенты обеспечивают улучшенный технологический процесс.

Капсулы

Выбор конкретных типов и количеств эксципиентов и используемой методики инкапсулирования зависит от дальнейших свойств оламина эльтромбопага и эксципиентов, например, прессуемости, текучести, размера частиц, совместимости и плотности. Капсулы можно изготовить в соответствии с методами, известными в данной области, подходящим образом, заполнением стандартной твердой желатиновой капсулы из двух частей оламином эльтромбопага в смеси с эксципиентами, подходящим образом, заполнения стандартной твердой желатиновой капсулы из двух частей гранулами, полученными по настоящему изобретению, подходящим образом, в масштабе, пригодном для промышленного производства. Подходящие капсулы по изобретению включают в себя гранулы, содержащие оламин эльтромбопага и один, или более наполнителей, связующих веществ и разрыхлителей, где данные гранулы смешивают с дополнительным наполнителем, связующим веществом, разрыхлителем и/или смазочным веществом для получения гранулированной смеси, которой заполняют капсулы.

В настоящее изобретение включены фармацевтические композиции в форме капсул, подходящим образом полученные в промышленном масштабе, содержащие оламин эльтромбопага, где капсулу изготавливают с использованием разбавителя, или разбавителей, которые, по существу, не содержат координирующих

металлов и/или, по существу, не содержат восстанавливающих сахаров.

Кроме того, в настоящее изобретение включены фармацевтические композиции, содержащие оламин эльтромбопага, где капсулу изготавливают, подходящим способом, в промышленном масштабе, с использованием разбавителя, или разбавителей, которые, по существу, не содержат координирующих металлов и/или, по существу, не содержат восстанавливающих сахаров, и примерно 90% частиц оламина эльтромбопага имеют размер частиц более 10 микрон, но менее 90 микрон.

Кроме того, в настоящее изобретение включены фармацевтические композиции, содержащие оламин эльтромбопага, где капсулу изготавливают, подходящим способом, в промышленном масштабе, с использованием разбавителя, или разбавителей, которые, по существу, не содержат координирующих металлов и/или, по существу, не содержат восстанавливающих сахаров, и примерно 90% частиц эльтромбопаголамина имеют размер частиц более 10 микрон, но менее 90 микрон, подходящим способом, более 20 микрон, но менее 50 микрон.

Кроме того, в настоящее изобретение включены фармацевтические композиции, содержащие оламин эльтромбопага, где капсулу изготавливают, подходящим способом, в промышленном масштабе, с использованием разбавителя, или разбавителей, которые, по существу, не содержат координирующих металлов и/или, по существу, не содержат восстанавливающих сахаров, и примерно 50% частиц эльтромбопаголамина имеют размер частиц более 5 микрон, но менее 50 микрон, подходящим способом, более 5 микрон, но менее 20 микрон.

Гранулы и твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального введения согласно изобретению можно вводить в виде терапевтически эффективных количеств для лечения, или предупреждения болезненного состояния, например, как описано в приведенных выше ссылках на международные заявки №№ РСТ/US01/16863, РСТ/US03/16255 и РСТ/US04/013468, описание которых включено в настоящее описание в качестве ссылки. Специалисту в данной области будет понятно, что оптимальное

количество и интервал между отдельными дозами препарата оламина эльтромбопага по данному изобретению будут определяться природой и степенью состояния, подлежащего лечению, и конкретным пациентом, подлежащим лечению, и что такие оптимумы можно определить стандартными методами. Специалисту в данной области будет также понятно, что оптимальный ход лечения, то есть количество доз оламина эльтромбопага, данных в день в течение определенного количества дней, может быть установлено специалистами в данной области при помощи стандартных тестов для определения хода лечения.

Способ стимулирования активности агонистов ТРО у людей по данному изобретению включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в подобной активности, терапевтически эффективного количества твердой фармацевтической лекарственной формы для перорального введения по настоящему изобретению.

Кроме того, в изобретении предусмотрено использование оламина эльтромбопага при производстве твердой пероральной фармацевтической дозированной формы настоящего изобретения для использования для повышения образования тромбоцитов.

Кроме того, в изобретении предусмотрено использование эльтромбопаголамина в производстве твердой фармацевтической лекарственной формы для перорального введения по настоящему изобретению для использования при лечении тромбоцитопении.

В изобретении также предусмотрена твердая фармацевтическая лекарственная форма для перорального введения для использования в качестве миметика ТРО, которая содержит оламин эльтромбопага и фармацевтически приемлемый носитель настоящего изобретения.

В изобретении также предусмотрена твердая фармацевтическая лекарственная форма для перорального введения для использования при лечении тромбоцитопении, которая содержит оламин эльтромбопага и фармацевтически приемлемый носитель настоящего изобретения.

В изобретении также предусмотрена твердая фармацевтическая лекарственная форма для перорального введения для использования для повышения образования тромбоцитов, которая содержит оламин эльтромбопага и фармацевтически приемлемый носитель настоящего

изобретения.

В изобретении также предусмотрен способ получения твердых фармацевтических лекарственных форм для перорального введения, содержащих разбавитель, или разбавители, которые, по существу, не содержат координирующих металлов и/или которые, по существу, не содержат восстанавливающих сахаров, и терапевтически эффективное количество оламина эльтромбопага, при этом способ включает в себя приведение оламина эльтромбопага в контакт с разбавителем, или разбавителями.

При введении соединения данного изобретения в соответствии с настоящим изобретением не ожидается никаких неприемлемых токсикологических эффектов.

Без дальнейшего уточнения предполагается, что, используя предшествующее описание, специалист в данной области может использовать настоящее изобретение в его наиболее полной степени. Таким образом, следующие примеры нужно рассматривать единственно как иллюстративные, а не как ограничение рамок настоящего изобретения.

Все используемые в настоящем описании эксципиенты являются стандартными эксципиентами фармацевтического качества, которые доступны от многочисленных производителей, хорошо известных в данной области техники.

Примеры 1-7 – Получение таблеток

Получали таблетки, полученные способом влажного гранулирования, содержащие оламин эльтромбопага и ингредиенты из таблицы 1.

Таблица 1

Компонент/ прочность таблетки	12,5 мг	25 мг	25 мг	50 мг	50 мг	75 мг	100 мг
<i>Гранулы с загрузкой 40% лекарственного вещества</i>	(39,9)	(79,9)	(79,7)	(159,4)	159,4	(239,1)	(318,8)
Оламин эльтромбопага, измельченный	15,95	31,9	31,9	63,8	63,8	95,7	127,6
Микрокристаллическая целлюлоза	7,45	14,9	14,9	29,8	29,8	44,7	59,6

Маннит	14,9	29,7	29,7	59,5	59,5	89,2	118,9
Повидон	1,6	3,2	3,2	6,4	6,4	9,6	12,8
Очищенная вода		–	–	–	–		
<i>Экстрагранулярные компоненты</i>							
Микрокристаллическая целлюлоза	119,4	238,8	238,8	159,1	159,1	89,3	NA
Гликолят крахмала натрия	14,0	28,0	28,0	28,0	28,0	28,0	27,6
Стеарат магния	1,75	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
<i>Компоненты пленочного покрытия</i>							
Очищенная вода		–	–	–	–		
Opadry® белый	8,9		14,0			14,0	14,0
Opadry оранжевый		14,0					
Opadry коричневый					14,0		
Opadry синий				14,0			
Общая масса таблетки (мг/таблетка)	183,9	364	364	364	364	364	364

Гранулы получали, отдельно взвешивая и просеивая маннит, микрокристаллическую целлюлозу и повидон.

В качестве общей методики, ингредиенты смешивали с активным ингредиентом, а затем подвергали влажному измельчению (в грануляторе влажного типа с высоким усилием сдвига) в присутствии очищенной воды. Массу влажных гранул подвергали измельчению влажным способом, затем сушили в сушилке с псевдоожиженным слоем и измельчали сухие гранулы.

После этого экстрагранулярные ингредиенты (микрокристаллическую целлюлозу, при необходимости, и гликолят крахмала натрия) отдельно взвешивали, просеивали и смешивали с гранулами. Добавляли стеарат магния и смешивали с данной смесью. Смесью прессовали, а затем наносили покрытие на ядра таблеток. На таблетки наносили покрытие при помощи водной суспензии из препарата пленочного покрытия OPADRY.

Пример 8 Получение таблеток

Таблетки оламина эльтромбопага, содержащие разбавители с координирующим металлом – безводным двухосновным фосфатом кальция, получали по аналогии с описанным выше. Композиция

таблетки для таблетки с разбавителем, содержащим координирующий металл, предоставлена в таблице 2.

Таблица 2

Компонент/прочность таблетки	50 мг
<i>Гранулы с загрузкой 40% лекарственного вещества</i>	(159,4)
Оламин эльтромбопага, измельченный	63,8
Безводный двухосновный фосфат кальция	89,3
Повидон	6,4
Очищенная вода	–
<i>Экстрагранулярные компоненты</i>	
Микrokристаллическая целлюлоза	159,1
Гликолят крахмала натрия	28,0
Стеарат магния	3,5
<i>Компоненты пленочного покрытия</i>	
Очищенная вода	–
Opadry® белый	14,0
Общая масса таблетки (мг/таблетка)	364

На фигуре 1 таблетка, полученная с разбавителем, не содержащим координирующего металла (указанным как «разбавитель, не содержащий координирующего металла»), представляет собой таблетку массой 50 мг, полученную, в целом, как описано выше в таблице 1, и таблетку, полученную с разбавителем, содержащим координирующий металл – безводный двухосновный фосфат кальция – (указанным как «разбавитель, содержащий координирующий металл»), представляет собой таблетку массой 50 мг, полученную, в целом, как описано выше в таблице 2. Сравнение растворимости проводили на приборе USP II, при 50 об/мин, в фосфатном буфере с pH 6,8, содержащем 0,5% Tween 80.

Пример 9

На фигуре 2 изображено влияние API распределения частиц по размерам на растворение оламина эльтромбопага. Таблетки оламина

эльтромбопага массой 75 мг получали способом, описанным в примере 5, с использованием частиц различных размеров. Размер частиц относится к размеру частиц гранул лекарственного вещества, используемых в препарате.

Сравнение растворимости проводили на приборе USP II, при 50 об/мин, в фосфатном буфере с рН 6,8, содержащем 0,5% Tween 80.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая пероральная фармацевтическая лекарственная форма, содержащая соединение

бис- (моноэтаноламин) 3'- [(2Z) - [1- (3, 4-диметилфенил) -1, 5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илидена] гидразин] -2'-гидрокси- [1, 1'-дифенил] -3-карбоновой кислоты [оламина эльтромбопаг],

где лекарственная форма составлена с использованием разбавителя или разбавителей, которые по существу не содержат координационных металлов и, которые по существу не содержат восстанавливающих сахаров.

2. Твердая пероральная фармацевтическая лекарственная форма по п.1, содержащая:

- а) от примерно 2% до примерно 65% оламина эльтромбопага;
- б) от примерно 25% до примерно 89% разбавителя;
- с) до примерно 8% связующего;
- д) до примерно 2% смазочных веществ; и
- е) равно или больше чем 4% разрыхлителя.

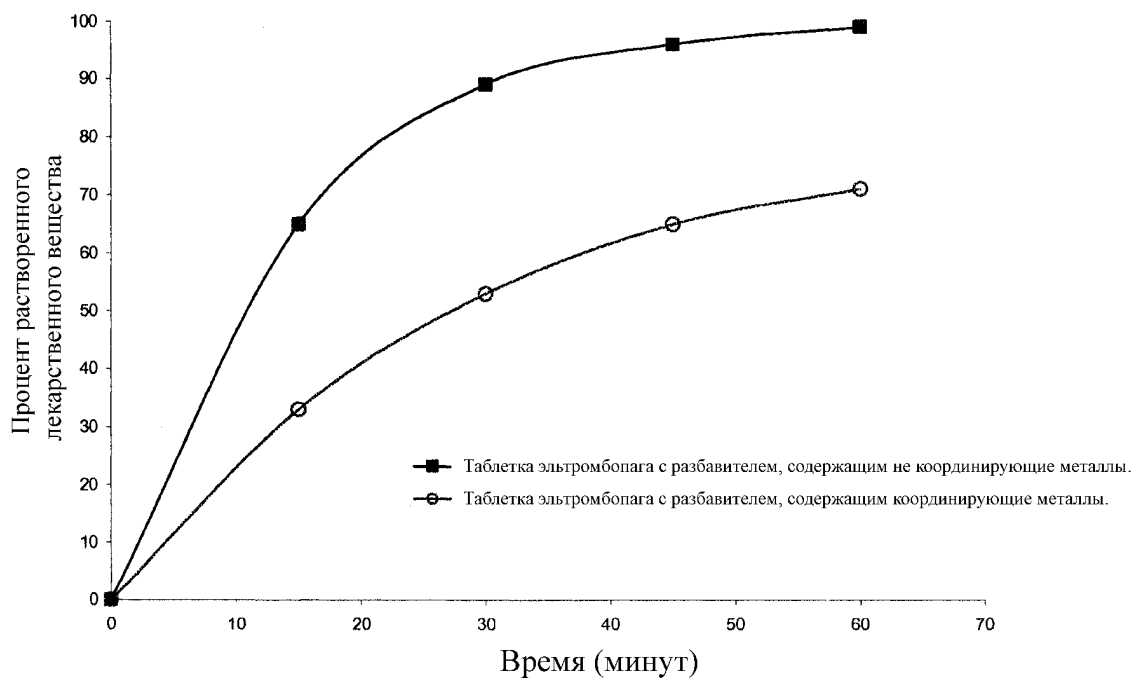
3. Твердая фармацевтическая лекарственная форма для перорального применения по п.1 или 2, в которой разбавитель представляет собой или разбавители выбраны из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, порошкообразной целлюлозы, предварительно желатинизированного крахмала, крахмала, лактита, маннита, сорбита и мальтодекстрина.

4. Твердая фармацевтическая лекарственная форма для перорального применения по п.3, в которой разбавитель или разбавители выбраны из группы, состоящей из маннита и микрокристаллической целлюлозы.

По доверенности

ФИГ.1

Таблетки эльтромбопага: сравнение растворимости таблеток, включающих в себя разбавители, содержащие, или не содержащие координирующие металлы



ФИГ.2

