

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **026144**(13) **B9**

**(12) ИСПРАВЛЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К
ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(15) Информация об исправлении
Версия исправления: 1 (W1 B1)
исправления в формуле: п.1

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)

(48) Дата публикации исправления
2021.10.26, Бюллетень №10'2021

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.03.31

(21) Номер заявки
201391018

(22) Дата подачи заявки
2012.01.05

**(54) ТВЕРДОФАЗНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ,
СОДЕРЖАЩАЯ ГЕМИФУМАРАТНУЮ СОЛЬ 1-{4-[1-(4-ЦИКЛОГЕКСИЛ-3-
ТРИФТОРМЕТИЛБЕНЗИЛОКСИМИНО)ЭТИЛ]-2-ЭТИЛБЕНЗИЛ}АЗЕТИДИН-3-
КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ, И ТАБЛЕТКА, ЕЕ СОДЕРЖАЩАЯ**

(31) 11150431.2

(56) WO-A2-2009048993

(32) 2011.01.07

WO-A1-2010020610

(33) EP

WO-A1-2010071794

(43) 2013.11.29

WO-A1-2010080409

(86) PCT/EP2012/050151

WO-A1-2010080455

(87) WO 2012/093161 2012.07.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Буйо Филипп, Рейно Эмерик (CH)

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

(57) Изобретение относится к твердофазной фармацевтической композиции, включающей один или более фармацевтически приемлемых эксципиев и активный фармацевтический ингредиент ("API"), который представляет собой гемифумаратную соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, где API находится в смеси веществ, которая является свободной от основных соединений. Изобретение также относится к таблетке, включающей спрессованную смесь, состоящую из гемифумаратной соли 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, которая представлена в форме частиц, имеющих X90 диаметр от 11 до 29 мкм, и одного или более неосновных эксципиев. Данное изобретение обеспечивает уменьшение распада активного ингредиента и улучшение стабильности композиции и лекарственной формы.

B9**026144****026144****B9**

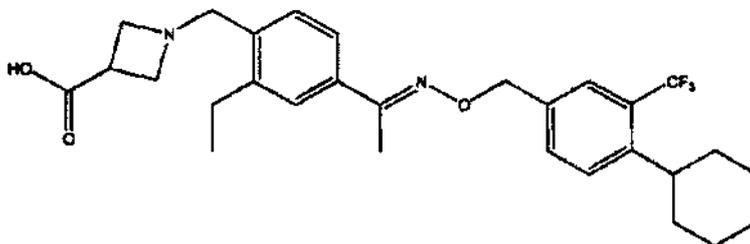
Область изобретения

Данное изобретение относится к препаратам иммуносупрессантных соединений, и особенно к препаратам модуляторов S1P рецептора. Более конкретно, изобретение относится к препаратам 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, фармацевтически приемлемых солей, и родственных соединений.

Предпосылки создания изобретения

S1P рецепторы принадлежат к семейству близкородственных, липид активированных рецепторов, сопряженных с G-белком. S1P1, S1P3, S1P2, S1P4 и S1P5 (также соответственно называемые EDG-1, EDG-3, EDG-5, EDG-6 и EDG-8) определяются, как рецепторы, специфические для сфингозин-1-фосфата (S1P). Определенного рода S1P рецепторы ассоциированы с заболеваниями, взаимодействием лимфоцитов, например отторжение при трансплантации, аутоиммунное заболевание, воспалительные заболевания, инфекционные заболевания и рак.

Публикация WO 2004/103306 раскрывает соединения иммуносупрессантов, которые являются полезными при лечении заболеваний, ассоциированных с сигнальной трансдукцией, опосредуемой S1P рецептором. Соединения иммуносупрессантов, раскрытые в WO 2004/103306, воздействуют на патологию и/или симптоматику данных заболеваний, путем изменения активности S1P рецепторов. В частности, публикации WO 2004/103306 и US 2009/0036423 раскрывают 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновую кислоту:



и способы получения данного соединения. Соединения описываются, как полезные при лечении и/или профилактике заболеваний и расстройств, вызываемых взаимодействием лимфоцитов интерактивностью, например, аутоиммунных заболеваний, таких как, например, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, тиреоидит Хашимото и рассеянный склероз, среди многих других. Публикации WO 2004/103306 и US 2009/0036423 включены здесь в качестве ссылки во всех отношениях, включая путем неограничивающих примеров пункты [0041]-[0054], включительно, для US 2009/0036423 и каждого ее примера.

В WO 2010/020610 описывается применение агонистов S1P рецептора, например, 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, в лечении периферических нервных заболеваний, таких как синдром Гийома-Барре (GBS) (острый полирадикулит), хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (CIDP), множественная двигательная нейропатия с блокировкой проводимости (MMN), парапротеинемическая демиелинизирующая периферическая нейропатия (PDN).

В WO 2007/021666 описывается концентрат для разбавления, включающий агонист S1P рецептора, пропиленгликоль и, необязательно, глицерин, где концентрат характеризуется, как стабильный для длительного периода времени. Одним соединением, упомянутым, как агонист S1P рецептора является 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновая кислота. Раствор, описанный в WO 2007/021666, предоставляется в жидкой форме и является поэтому особенно подходящим для пациентов, которым трудно проглотить твердые лекарственные средства.

В WO 2009/048993 описываются композиции, включающие модуляторы S1P рецептора, такие как 2-замещенные 2-аминопропан-1,3-диоловые или 2-аминопропанольные производные, которые являются подходящими для применения в качестве оральной дозированной формы. Композиция описывается для включения активного ингредиента и одного или более других указанных эксципиентов. В примере 10 упоминается глицерилбегенат, как недопустимый эксципиент, по-видимому, по причине распада активного вещества (FTY720). Одним упомянутым модулятором S1P является 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновая кислота.

В WO 2010/072703 описывается режим дозировки модулятора S1P рецептора для лечения пациентов, страдающих от аутоиммунного заболевания, например рассеянного склероза. Режим дозировки включает введение пониженной дозы модулятора S1P рецептора в течение первых дней лечения по сравнению со стандартной дневной дозой. Затем дозировку постепенно повышают до стандартной дневной дозы модулятора S1P рецептора. Одним упомянутым модулятором S1P является 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновая кислота.

Краткое описание изобретения

Данное изобретение утверждает, по меньшей мере в части открытия, что в отношении активных фармацевтических ингредиентов, описанных далее в подробном описании, фармацевтические композиции, имеющие особенные эксципиенты, ассоциируются с уменьшением распада активного фармацевтического ингредиента по сравнению с другими композициями того же активного фармацевтического ингредиента.

Изобретением также утверждается, по меньшей мере в части открытия, что приготовление активного фармацевтического ингредиента в виде частиц относительно большого размера может улучшить стабильность при поддержании в достаточной мере гомогенной однородности состава.

Соединение, к которому относится изобретение, является гемифумаратная соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты.

В одном аспекте изобретение представляет фармацевтическую композицию, включающую активный фармацевтический ингредиент ("API"), который представляет собой гемифумаратную соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, где API не подвергается действию основного соединения.

В другом аспекте изобретение представляет фармацевтическую композицию, включающую активный фармацевтический ингредиент ("API"), который представляет собой гемифумаратную соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, и находится в форме частиц, имеющих X90 диаметр по меньшей мере 8 мкм и, необязательно, по меньшей мере 10 мкм.

Изобретение также представляет фармацевтическую композицию, включающую активный фармацевтический ингредиент ("API"), который представляет собой гемифумаратную соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, и находится в форме частиц, имеющих кристаллизацию 80% или более.

Далее, указанными в изобретении являются фармацевтические композиции, включающие активный фармацевтический ингредиент ("API"), который представляет собой гемифумаратную соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, где API находится в форме частиц, имеющих X90 диаметр по меньшей мере 8 мкм и, необязательно, по меньшей мере 10 мкм и кристаллизацию 80% или более.

Изобретение включает фармацевтическую композицию, включающую активный фармацевтический ингредиент ("API"), который представляет собой гемифумаратную соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, где API находится в форме частиц, которые имеют X90 диаметр по меньшей мере 8 мкм и, необязательно, по меньшей мере 10 мкм и которые не подвергаются действию основного соединения. В воплощении композиция является свободной от основных соединений.

Изобретение включает фармацевтические композиции, включающие активный фармацевтический ингредиент ("API"), который представляет собой гемифумаратную соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, где API находится в форме частиц, имеющих кристаллизацию 80% или более и которые не подвергаются действию основного соединения.

Дополнительно, упомянутыми, как представлено в изобретении, являются фармацевтические композиции, включающие активный фармацевтический ингредиент ("API"), который представляет собой гемифумаратную соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, где API находится в форме частиц, имеющих X90 диаметр по меньшей мере 8 мкм и, необязательно, по меньшей мере 10 мкм и кристаллизацию 80% или более и которые не подвергаются действию основного соединения.

Композиция представляет собой, в частности, твердофазную композицию, например таблетку. Композиция может быть покрыта влагостойким барьером, и характерные композиции представляют собой таблетки, покрытые влагостойким барьером.

Фармацевтическая композиция может поэтому включать или состоять из по меньшей мере одного API и одного или более неосновных эксципиентов. Один или более неосновных эксципиентов могут быть выбраны из связующих агентов, дезинтегрирующих агентов, агентов, способствующих скольжению, смазывающих агентов, наполнителей, разбавителей и/или сорбентов. Таблетки могут включать один или более смазывающих агентов для таблеток, где смазывающие агенты в таблетках выбраны исключительно из стеариновой кислоты, гидрированного растительного масла, минерального масла, полиэтиленгликоля 4000-6000, глицерилпальмитостеарата и глицерилбегената.

В одном воплощении фармацевтическая композиция включает неосновный агент длительного высвобождения, например, неосновный гидрогельобразующий, например гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза).

Конкретное воплощение представляет собой таблетку, включающую спрессованную смесь, состоящую из гемифумаратной соли 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты и одного или более неосновных эксципиентов. Гемифумаратная соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты в конкретном воплощении находится в форме частиц, которые имеют X90 диаметр от 11 до 29 мкм и/или которые являются по меньшей мере на 80% кристаллизованными. Спрессованная смесь может дополнительно включать влагопоглотитель и/или быть покрытой влагостойким барьером (например, включает влагопоглотитель и имеет покрытие влагостойким барьером).

Фармацевтическая композиция данного изобретения может использоваться для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как, например, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, тиреоидит Хашимото и рассеянный склероз, среди многих других, например, как описано в WO 2004/103306 и US 2009/0036423, например, в пунктах [0041]-[0042] публикации US 2009/0036423. Фармацевтические композиции данного изобретения могут использоваться для лечения периферических нейропатий, таких как болезнь двигательного нейрона, синдром Гийома-Барре (GBS), хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (CIDP), множественная двигательная нейропатия с блокировкой проводимости (MMN) и парапротеинемическая демиелинизирующая периферическая нейропатия (PDN). В конкретных воплощениях композиции изобретения используются для лечения рассеянного склероза. Изобретение поэтому включает способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, например, имеющего или предрасположенного к одному из вышеуказанных заболеваний, например, рассеянного склероза, включающий введение пациенту композиции изобретения. Композицию желательно назначать в эффективном количестве. Также раскрываются композиции изобретения для использования в лечении по меньшей мере одного из вышеуказанных заболеваний, например, рассеянного склероза.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 представляет собой коробчатую диаграмму, которая демонстрирует действие размера лекарственных частиц на однородность состава таблетки, включающей 5 мг (равных основному весу) гемифумаратной соли 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты.

Фиг. 2 представляет собой коробчатую диаграмму, которая демонстрирует действие размера лекарственных частиц на однородность состава таблетки, включающей 0,25 мг (равных основному весу) гемифумаратной соли 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты.

Фиг. 3 представляет собой линейный график, который сравнивает суммарный распад продуктов четырех различных композиций, каждая из которых включает 0,25 мг (равных основному весу) гемифумаратной соли 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, смешанной со смазывающим агентом.

Подробное описание изобретения

Во избежание сомнений, настоящим заявляется, что информация, раскрытая ранее в данном описании под заголовком "Предпосылки создания изобретения", является существенной для данного изобретения, и ее следует считать частью описания изобретения.

На всем протяжении описания и формулы изобретения данного изобретения слова "включает" и "состоит" и их различные варианты означают "включающие, но не ограниченные ими", и они не предназначены для (и не делают) исключения других фрагментов, добавочных веществ, компонентов, целых чисел или стадий.

На всем протяжении описания и формулы изобретения данного патента единственная форма охватывает множество, если по контексту не требуется другое.

Свойства, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные в связи с конкретным аспектом, воплощением или примером изобретения, расцениваются как применимые к любому другому аспекту, воплощению или примеру изобретения, представленному в описании, если не являются при этом несовместимыми. Все характеристики, раскрытые в данном описании (включая любые сопровождающие пункты формулы, реферат и фигуры), и/или все стадии любого метода или процесса раскрытых таким образом, могут быть объединены в любом сочетании, за исключением комбинаций, где, по меньшей мере, некоторые из этих характеристик и/или стадий являются взаимоисключающими. Изобретение не ограничено подробностями какого-либо из вышеупомянутых воплощений. Изобретение простирается на любое новое воплощение или любое новое сочетание характеристик, раскрытых в данном описании (включая любые сопровождающие пункты формулы изобретения, реферат и фигуры), или на любое новое воплощение или любое новое сочетание стадий любого метода или процесса, раскрытых таким образом.

Термин "лечить" включает (1) предотвращение или задержку проявления клинических симптомов состояния, заболевания или положения, развивающихся у животных, в частности млекопитающих, и в особенности у человека, которые могут быть подвержены или предрасположены состоянию, заболеванию или положению, но еще не испытали или не проявляют клинических или предклинических симптомов состояния, заболевания или положения; (2) подавление состояния, заболевания или положения (на-

пример, остановка, снижение или задерживание заболевания, или его повторения (рецидива) в случае поддерживающего лечения по меньшей мере его одного клинического или предклинического симптома); и/или (3) облегчение состояния (т.е. вызывание ослабления состояния, заболевания или положения, или по меньшей мере одного из его клинических или предклинических симптомов). Польза для пациента, подвергаемого лечению, является или статистически значимой, или, по меньшей мере, ощутимой для пациента или для врача. Однако следует учесть, что, когда лекарственное средство назначается пациенту для лечения заболевания, результат лечения не всегда может быть эффективным.

"Эффективное количество" означает количество API или фармацевтической композиции, приемлемое для результата в желаемой терапевтической ответной реакции. Терапевтическая ответная реакция может быть любой ответной реакцией, которую пользователь (например, лечащий врач или пациент) смогут распознать как эффективную ответную реакцию на терапию.

Изобретение относится к оральным фармацевтическим композициям, включающим модулятор или агонист API SIP рецептора, например соединение формулы A1 или A2, описанные выше. Описание раскрывает твердофазные единичные дозы, которые могут быть таблеткой или капсулой, в особенности таблеткой. Характерные композиции, например таблетки, содержат 10 мг API или менее (равных основному весу), например 7,5 мг API или менее, например 5 мг API или менее. Некоторые твердофазные дозировочные формы, например таблетки, содержат 0,1 мг API или более (равных основному весу), например 0,2 мг API или более, например 0,25 мг API или более. Поэтому они включены в единичные дозы изобретения, например таблетки, которые содержат от 0,1 до 10 мг API (равных основному весу), например 0,2-7,5 мг API; конкретные единичные дозы, например таблетки, содержат от 0,25 до 5 мг API (равных основному весу), например 2,5-5 мг API.

В одном воплощении изобретения дозировочные формы (например, таблетки) содержат не более чем 4 мг API (равных основному весу), например от 0,2 мг или 0,25 до 4 мг API. Некоторые дозировочные формы содержат от 2 мг или 2,5 до 4 мг API (равных основному весу).

В одном воплощении дозировочные формы (например, таблетки) содержат 4 мг API. В одном воплощении дозировочные формы (например, таблетки), упомянутые в данном пункте, включают или состоят из твердофазной смеси, состоящей из API и неосновных эксципиентов, которые включают целлюлозный эксципиент, например, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, гипромеллозы, этилцеллюлозы и их сочетаний. В другом воплощении дозировочные формы (например, таблетки), упомянутые в данном пункте, включают или состоят из твердофазной смеси, состоящей из API и неосновных эксципиентов, которые включают материал с замедленным высвобождением, например, неосновный образователь гидрогеля, такой как, например, гипромеллоза. Твердофазная смесь может иметь по меньшей мере одно покрытие.

В данном изобретении соединение представляет собой гемифумаратную соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты,

Фармацевтические композиции

Изобретение в своих различных аспектах в части, основанной на открытии того, что действующее соединение, как описано выше, называемое гемифумаратной солью 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, обладает недостаточной стабильностью в некоторых обстоятельствах и что стабильность соединения в фармацевтической композиции может быть улучшена путем внедрения одной, двух или трех из следующих мер: невосдействие на активное соединение основного соединения, например, исключение основного соединения из композиции (другого нежели активного соединения самого по себе, когда оно в основной форме) наличие активного соединения в форме частиц, имеющих кристалличность на 80% или более наличие активного соединения в форме частиц, имеющих X90 диаметр по меньшей мере 8 мкм, например по меньшей мере 10 мкм.

Следует понимать, что гемифумаратная соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты является представителем соединений формулы A1 или A2, как описано выше, и что только что упомянутые меры могут поэтому быть с пользой применены к любому такому соединению в качестве активного фармацевтического ингредиента (API) композиции.

Преимущественно, композиция является по существу сухой, например, изготовленной по существу из свободных от влаги составляющих, и обеспечивается влагозащитным слоем в качестве барьера для доступа воды и/или включает влагопоглотитель.

В одном воплощении изобретения композиция, например в форме таблетки, включает десикант (средство, вызывающее обезвоживание). В другом воплощении изобретения композиция, например в форме таблетки, обеспечивается влагозащитным слоем. В конкретном воплощении композиция, например в форме таблетки, включает десикант и обеспечивается влагозащитным слоем.

Удобно сочетать две или более из вышеуказанных мер. Например, воплощения изобретения принадлежат к твердофазным композициям, например капсулам или таблеткам, в особенности к таблеткам, имеющим одну из следующих характеристик (1)-(6):

(1) API не подвергается воздействию основных соединений, например, основные соединения ис-

ключаются из композиции, и API находится в форме частиц, имеющих кристаллизацию на 80% или более;

(2) API не подвергается воздействию основных соединений, например, основные соединения исключены из композиции, и API находится в форме частиц, имеющих X90 диаметр по меньшей мере 8 мкм, например по меньшей мере 10 мкм;

(3) API находится в форме частиц, имеющих X90 диаметр по меньшей мере 8 мкм, например по меньшей мере 10 мкм, и кристаллизацию на 80% или более;

(4) API не подвергается воздействию основных соединений, например, основные соединения исключены из композиции, и API находится в форме частиц, имеющих X90 диаметр по меньшей мере 8 мкм, например по меньшей мере 10 мкм, и кристаллизацию на 80% или более;

(5) любой из пунктов (1), (2), (3) и (4) в сочетании с включением десиканта в композицию;

(6) любой из пунктов (1), (2), (3), (4) и (5) в сочетании с влагозащитным слоем или покрытием.

В частности, вышеупомянутые активные фармацевтические ингредиенты (API) имеют недостаточную стабильность в смеси с одним или более из следующих соединений; натрия крахмалгликолят (продается под торговой маркой Primojel®), лаурилсульфат натрия, стеарат магния, стеарат кальция, карбонат кальция, сульфат кальция, стеарилфумарат натрия и бикарбонат натрия. Вышеупомянутые (API) также имеют недостаточную стабильность в смеси с желатином.

Неподвержение активного соединения взаимодействию с основным соединением может быть достигнуто за счет отсутствия в смеси с активным соединением основного соединения. В воплощении, поэтому, API находится в смеси с веществами, которые свободны от основных соединений. В целях удобства, поэтому, композиция является свободной от основных соединений. Однако изобретение включает, например, предоставление двух- или многокомпонентных композиций, одна часть которых включает соединение формулы A1 или A2, но является свободной от любого основного соединения, а вторая часть не включает соединение формулы A1 или A2, но включает основное соединение. Следует понимать, что выражение "свободно от любого основного соединения" и аналогичные выражения не означают, что никакое основание не может присутствовать в композиции, но позволяет присутствие очень низких количеств основания, такое количество поэтому существует при концентрации, которая для конкретных целей не вызывает разрушения API. Например, основное соединение может быть загрязнением, которое не является вероятным или допустимо для удаления целиком или до неопределимого уровня.

В одном воплощении фармацевтическая композиция включает твердофазную смесь, которая может находиться в форме таблетки и которая состоит из гемифумаратной соли 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты в смеси с одним или более неосновными соединениями. Одно или более неосновных соединений может включать или состоять из неосновных эксципиентов, например, выбранных из связующих агентов, дезинтерующих агентов, агентов, способствующих скольжению, смазывающих агентов, наполнителей, разбавителей, агентов для замедленного высвобождения и сорбентов. Композиция, например таблетка, может иметь один или более покрывающих слоев и/или может иметь основной компонент, отделенный от указанной твердофазной смеси путем барьера. Композиция, например таблетка, может иметь покрывающий слой, который является влагостойким (гидроизолирующим) барьером, например, в виде твердого вещества под торговой маркой Opadry® AMB. Гидростойкая пленочная композиция описана в WO /1996/001874, включенной в описание путем ссылки во всех отношениях, и включает поливиниловый спирт, соевый лецитин и, необязательно, агент для повышения текучести, окрашивающий агент и/или суспендирующий агент. В целях удобства, композиция включает десикант, например, коллоидный кремнезем.

В одном воплощении фармацевтическая композиция включает твердофазную смесь, которая представляет собой таблетку, и которая состоит из гемифумаратной соли 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, в смеси с эксципиентами, выбранными из лактозы (например, моногидрата лактозы); микрокристаллической целлюлозы; неосновных полимеров, например, гомополимеров поперечно связанного N-винил-2-пирролидона (кросповидон), гипромеллозы (гидроксипропилметил целлюлозы) и этилцеллюлозы; восков; коллоидного диоксида кремния; стеариновой кислоты; гидрированного растительного масла; минерального масла; полиэтиленгликоля (например, полиэтиленгликоля 4000-6000); глицерилпальмитостеарата и глицерилбегената. В такой композиции лактозу рассматривают как действующую в качестве наполнителя, микрокристаллическую целлюлозу как связующий агент, кросповидон в качестве дезинтегрирующего агента, гипромеллозу и этилцеллюлозу как агенты замедленного высвобождения, коллоидный диоксид кремния как агент, способствующий скольжению, и остальные вещества как смазывающие агенты; в воплощениях только один такой смазывающий агент включен в композицию, например, глицерилбегенат. Коллоидный диоксид кремния действует так же, как десикант. Гидрированные растительные масла могут действовать как агенты замедленного высвобождения.

В одном воплощении фармацевтическая композиция включает или состоит из твердофазной смеси, состоящей из API и неосновных эксципиентов, которые включают целлюлозный эксципиент, например, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, гипромеллозы, этилцеллюлозы и их сочетаний. В дру-

гом воплощении фармацевтическая композиция включает или состоит из твердофазной смеси, состоящей из API и неосновных эксципиентов, которые включают вещество для замедленного высвобождения, например, неосновное гидрогель-образующее, такое как, например, гипромеллоза. Твердофазная смесь может иметь по меньшей мере одно покрытие.

Воплощение изобретения поэтому включает твердофазную смесь, которая может быть в форме таблетки и которая состоит из гемифумаратной соли 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, в смеси с лактозой (например, моногидратом лактозы); микрокристаллической целлюлозой; полимером, выбранным из гомополимеров поперечно связанного N-винил-2-пирролидона (кросповидона), гипромеллозы и этилцеллюлозы; восками; коллоидным диоксидом кремния; и смазочными агентами, выбранными из стеариновой кислоты, гидрированного растительного масла, минерального масла, полиэтиленгликоля (например, полиэтиленгликоля 4000-6000), глицерилпальмитостеарата и глицерилбегената, и сочетаний вышеназванных смазывающих соединений. Например, такое воплощение может включать твердофазную смесь, которая может быть в форме таблетки и которая состоит из гемифумаратной соли 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты в смеси с лактозой (например, моногидратом лактозы); микрокристаллической целлюлозой; полимером, выбранным из гомополимеров поперечно связанного N-винил-2-пирролидона (кросповидона) и гипромеллозы; коллоидным диоксидом кремния; и смазочным агентом, выбранным из гидрированного растительного масла, минерального масла, полиэтиленгликоля (например, полиэтиленгликоля 4000-6000), глицерилпальмитостеарата и глицерилбегената, и сочетаний вышеназванных смазывающих соединений. В воплощениях твердофазной смеси присутствует один смазывающий агент, в частности глицерилбегенат.

Размер частиц

Следует напомнить, что аспект изобретения находится в части, основанной на обнаружении, что стабильность описанного выше активного соединения в твердофазной композиции, в особенности таблетке, называемого гемифумаратной солью 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, может быть улучшена при нахождении активного соединения в частицах с относительно большим размером, но, в большинстве случаев, размер частиц не такой большой, чтобы композиция не могла соответствовать USP, EP и JP, согласованным требованиям однородности состава, например вступившим в силу 1 января 2011 г.

Изобретение, поэтому, предоставляет твердофазный препарат, в частности таблетку, включающую гемифумаратную соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}-азетидин-3-карбоновой кислоты с относительно большим размером частиц, например, X90 диаметром по меньшей мере 8 мкм и часто 10 мкм или более, например 20 мкм или 25 мкм или более, необязательно 100 мкм или более и еще необязательно 150 мкм или более. Размер частиц (X90 диаметр) может быть до 300 мкм, например до 250 мкм, и необязательно до 200 мкм (например, до 195 мкм). В некоторых воплощениях X90 диаметр составляет от 10 до 300 мкм, например, от 10 до 250 мкм или 10-200 мкм. Также включены воплощения, в которых размер частиц (X90 диаметр) составляет от 25 до 300 мкм, например, от 25 до 250 мкм или 25-200 мкм. Далее включены воплощения, в которых X90 диаметр составляет от 100 до 300 мкм, например, от 100 до 250 мкм или 100-200 мкм. В конкретном воплощении X90 диаметр составляет по меньшей мере 10 мкм и менее чем 191 мкм, например, менее чем 180 мкм, менее чем 170 мкм, менее чем 160 мкм, менее чем 150 мкм, менее чем 140 мкм или менее чем 130 мкм, например, не более чем 125 мкм, такой как не более чем 121 мкм; в подвоплощении, X90 диаметр частиц составляет по меньшей мере 25 мкм и менее чем 191 мкм, например, менее чем 180 мкм, менее чем 170 мкм, менее чем 160 мкм, менее чем 150 мкм, менее чем 140 мкм или менее чем 130 мкм, например, не более чем 125 мкм, такой как не более чем 121 мкм. В некоторых случаях X90 диаметр частиц составляет по меньшей мере 10 мкм или 25 мкм, но не более чем 100 мкм, например, не более чем 90 мкм, не более чем 80 мкм, не более чем 70 мкм, не более чем 60 мкм, не более чем 50 мкм, не более чем 40 мкм, например не более чем 30 мкм. В других воплощениях X90 диаметр частиц составляет от 121 до 191 мкм. В другом воплощении X90 диаметр частиц составляет от 11 до 29 мкм.

Аспект изобретения находится в части, основанной на обнаружении, что в случае API формулы A1 или A2, API с размерами частиц, упомянутыми в описании, по меньшей мере 8 мкм, могут быть сформулированы в однородное содержимое таблетки, которое отвечает потребностям USP, EP и JP, согласованных требований однородности состава, в частности, вступившим в силу 1 января 2011 г. Фармацевтические композиции данного изобретения могут соответствовать, и желательно соответствуют, USP, EP и JP согласованным требованиям однородности состава (относится к главе 2.9.40. Однородность дозирочной единицы в EP). Максимальный размер частиц, который дает возможность соблюсти требования, не может быть обусловлен, потому что максимально возможный размер частиц изменяется пропорционально лекарственному составу дозирочной единицы. Например, в случае таблетки, содержащей 0,25 мг API (равных основному весу), частицы API, имеющие X90 диаметр 121 мкм, соответствовали согласованным требованиям однородности состава, поскольку частицы API, имеющие X90 диаметр 191 мкм, не могли соответствовать. В противоположность, в случае таблетки, содержащей 5 мг (равных основному

весу) API, частицы API, имеющие X₉₀ диаметр до 191 мкм, соответствовали согласованным требованиям однородности состава. Максимальный размер частиц, который дает возможность любой конкретной композиции таблетки соблюсти согласованные требования однородности состава, может быть определен эмпирически.

Распределение размера частиц (по объему) может быть измерено с применением сортирующего устройства с лазерной дифракцией, например, прибор Sympatec Helos (от компании Sympatec GmbH, Германия) с использованием дисперсионного устройства Cuvette. X₉₀ диаметр является особым диаметром, соответствующим X₉₀ объему.

Для осуществления измерения дисперсный раствор может быть приготовлен путем смешения лекарственного вещества диспергирующим устройством (например, Octastat 5000 (Octel corp)) с применением вихревого движения до тех пор, пока не образуется мягкая гомогенная паста. Пасту затем разбавляют и смешивают до конечного объема 3-6 мл с использованием уайт-спирита. Оптическая концентрация конечного раствора должна оставаться ниже 5%. Процентная величина вычисляется из кривой среднего совокупного объемного размера с помощью программного обеспечения устройства Sympatec. X₉₀ означает, что 90% популяции размера частиц является определенной величиной в объеме.

Дополнительная подтверждающая информация о размере частиц может быть получена с применением SEM (сканирующей электронной микроскопии).

Исследование однородности состава применяется для определения активности состава в отдельных единицах после изготовления (такого, как состав активных ингредиентов в отдельной таблетке после прессования).

Однородность состава находится под влиянием размера частиц лекарственных средств. Средний размер частиц обозначается X_m, где m представляет собой процентное распространение размера частиц.

Изобретение включает следующие воплощения (необязательно в сочетании с признаками других воплощений, раскрытых в описании):

(1) твердофазная фармацевтическая композиция в единичной лекарственной форме, которая включает один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, в частности неосновных эксципиентов, и API, как представлено в описании, и которая соответствует согласованным требованиям однородности состава US Фармакопеи, Европейской Фармакопеи и Японской Фармакопеи, вступившим в силу 1 января 2011 года;

(2) таблетка, которая включает один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, в частности не основных эксципиентов, и API, как представлено в описании, в количестве от 4 мг до 6 мг API (равном основному весу), причем частицы API имеют X₉₀ диаметр по меньшей мере 100 мкм, но не более чем 300 мкм, например, от 100 до 250 мкм, от 100 до 200 мкм, от 100 до 190 мкм, от 100 до 180 мкм, от 100 до 170 мкм, от 100 до 160 мкм или от 100 до 150 мкм;

(3) таблетка, которая включает один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, в частности не основных эксципиентов, и API, как представлено в описании, в количестве от 0,2 мг до 1 мг API (равном основному весу), причем частицы API имеют X₉₀ диаметр по меньшей мере 10 мкм, но не более чем 100 мкм, например, от 10 до 90 мкм, от 10 до 80 мкм, от 10 до 70 мкм, от 10 до 60 мкм, от 10 до 50 мкм, от 10 до 40 мкм или от 10 до 30 мкм.

Аспект изобретения относится к соединениям формулы A1 или A2 в особенной форме, имеющей X₉₀ диаметр, как представлено в описании, также как и к продуктам или композициям изобретения, включающим такие характерные соединения.

Кристалличность

Изобретение находится в части, также основанной на обнаружении, что стабильность описанного выше активного соединения в твердофазном препарате, особенно в таблетке, называемого гемифумаратной солью 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, может быть увеличена при нахождении активного соединения в частицах с относительно высокой кристалличностью, например, кристалличность 80% или более, например 85% или более, и, необязательно, 90% или более.

Изобретение предоставляет твердофазный препарат, в частности таблетку, включающую гемифумаратную соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты с кристалличностью 80% или более, например 85% или более, и, необязательно, 90% или более.

Благоприятным образом, кристалличность 80% или более может быть достигнута гемифумаратной солью 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты при нахождении в частицах, имеющих X₉₀ диаметр от 10 мкм или более и в особенности 11 мкм или более, например 20 мкм или 25 мкм или более, необязательно 100 мкм или более и еще необязательно 150 мкм или более. X₉₀ диаметр может быть таким, как ранее представлялось в описании под заголовком "Размер частиц".

Кристалличность может быть определена с использованием любых подходящих средств, например, с использованием рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), например, с применением устройства Bruker D8.

Будет понятно, что твердофазные композиции, например таблетки, могут с преимуществом объединять характерные особенности размера частиц и/или кристалличности, представленные в описании, с особенностью не подвергания API действию основного соединения.

Способы получения фармацевтических композиций

Композиции изобретения могут быть подходящим образом приготовлены путем объединения компонентов в виде сухих порошков, например, таблетки могут быть приготовлены путем сухого гранулирования компонентов смеси таблетки и, необязательно, с применением пленочного покрытия, например, влагоотталкивающего пленочного барьера, к спрессованной таблетке.

Частицы API могут быть получены с помощью подходящих измельчающих технологий, например, известных специалистам в данной области, таких как, например, мокрый размол на струйной мельнице, размол на штифтовой мельнице и мокрый размол на шаровой мельнице.

Когда частицы API являются производными от крупных кристаллов частиц API, крупные кристаллы могут быть получены с применением любых подходящих методик. Например, любая из методологий представлена в WO 2010/071794, WO 2010/080455 или WO 2010/080409.

Представляющими интерес в изобретении являются следующие пронумерованные пункты.

1. Твердофазная фармацевтическая композиция, включающая один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов и активный фармацевтический ингредиент ("API"), который представляет собой гемифумаратную соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, где API находится в смеси веществ, которая является свободной от основных соединений.

2. Твердофазная фармацевтическая композиция по п.1, где API находится в форме частиц, имеющих X90 диаметр по меньшей мере 8 мкм.

3. Твердофазная фармацевтическая композиция по п.2, где частицы имеют X90 диаметр от 11 до 29 мкм.

4. Твердофазная фармацевтическая композиция по любому из пп.2 или 3, которая представляет собой единичную лекарственную форму и соответствует согласованным требованиям однородности состава US Фармакопеи, Европейской Фармакопеи и Японской Фармакопеи, вступившим в силу 1 января 2011 года.

5. Твердофазная фармацевтическая композиция по п.1, где API имеет кристалличность 80% или более.

6. Таблетка, включающая спрессованную смесь, состоящую из гемифумаратной соли 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты и одного или более неосновных эксципиентов, причем гемифумаратная соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, представлена в форме частиц, имеющих X90 диаметр от 11 до 29 мкм.

7. Таблетка по п.6, где указанные частицы по меньшей мере на 80% кристалличны.

8. Таблетка по п.6 или 7, где спрессованная смесь дополнительно включает влагопоглотитель и покрыта влагостойким барьером.

Примеры

Пример 1

Следующий пример иллюстрирует стабильность гемифумаратной соли 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты в присутствии различных соединений. Смеси данного API с различными соединениями в закрытой колбе подвергали условиям 50°C температуры и 75% относительной влажности в течение 4 недель. Через 4 недели исследовали распад API и суммарный распад продуктов. Результаты отображены в табл. 1.

Методика исследования: HPLC с использованием agilent 11000 и Phenomenex Gemini C18 колонки. Использовалась УФ детекция при 260 мкм. Применяемой подвижной фазой был градиент вода-ацетонитрил с содержанием 0,2% (об./об.) муравьиной кислоты и 10% (об./об.) триэтиламина.

Гемифумаратная соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты в табл. 1 изображается как "NVS-A".

Таблица 1

Смесь	Сумма неизвестных пиков (%) *	Анализ (%) *
NVS-A одна	1,86	100,2
NVS-A + лактоза (1:1)	1,74	96,5
NVS-A + кукурузный крахмал (1:1)	1,82	99,4
NVS-A + микрокристаллическая целлюлоза (1:1)	1,80	99,0
NVS-A + маннит (1:1)	1,80	99,2
NVS-A + НРМС (1:1)	2,45	97,7
NVS-A + PVP K30 (1:1)	2,07	99,6
NVS-A + Ac-Di-Sol (1:1)	1,89	99,7
NVS-A + Primojel (1:1)	4,08	100,9
NVS-A + кросповидон (1:1)	1,89	99,7
NVS-A + стеарат магния (1:0,85)	0,31	98,2
NVS-A + стеарат магния (1:0,85) *	3,68	90,0
NVS-A + лаурилсульфат натрия (SLS) + микрокристаллическая целлюлоза (2:1:1)	8,54	88,3
NVS-A + желатин (1:1)	3,86	96,1
NVS-A + Aerosil + микрокристаллическая целлюлоза (2:1:1)	1,89	99,9
NVS-A + стеарат магния (Mg St) + микрокристаллическая целлюлоза (2:1:1)	6,13	89,2
NVS-A + стеарат магния + микрокристаллическая целлюлоза (2:1:1)	10,53	80,7
NVS-A + стеарат магния + лактоза (2:1:1)	9,31	82,2
NVS-A + стеарат кальция + микрокристаллическая целлюлоза (2:1:1)	4,55	89,8
NVS-A + стеарилфумарат натрия + микрокристаллическая целлюлоза (2:1:1)	7,52	83,1
NVS-A + бикарбонат натрия + микрокристаллическая целлюлоза (2:1:1)	8,48	61,8
NVS-A + Tween 80 + микрокристаллическая целлюлоза (2:1:1)	2,07	100,1

* При 50°C/75% относительная влажность, открытая колба/4 недели.

Пример 2.

Следующий пример демонстрирует вредное воздействие стеарата магния на гемифумаратную соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты (NVS-A).

Покрывую пленкой таблетку, содержащую NVS-A, разрабатывали, включая микронизированное лекарственное вещество, моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния. Применяли влагозащитное пленочное покрытие Opadry® AMB. Устойчивость таблеток от 0,25 мг до 5 мг (равных весу на свободной основе) представляли, как показано в табл. 2 ниже.

Таблица 2

Композиция немедленного высвобождения 0,25 и 5 мг таблетки, содержащей стеарат магния в качестве смазывающего агента

Ингредиент	Кол-во (мг) на 0,25 мг таблетки	Кол-во (мг) на 5 мг таблетки	Функция	Отношение к стандартам
Содержимое таблетки				
NVS-A	0,278 ¹	5,560 ²	Лекарственное вещество	Монография Novartis
Моногидрат лактозы	63,897	58,615	Разбавитель	Фармакопея Европейская /Стандарты Франции
Микрокристаллическая целлюлоза/Целлюлоза микрокристаллическая	17,000	17,000	Разбавитель	Фармакопея Европейская /Стандарты Франции
Кросповидон	2,550	2,550	Дезинтегрирующий агент	Фармакопея Европейская /Стандарты Франции
Коллоидный безводный кремнезем/Коллоидный диоксид кремния	0,425	0,425	Агент, способствующий скольжению	Фармакопея Европейская /Стандарты Франции
Стеарат магния	0,850	0,850	Смазывающий агент	Фармакопея Европейская /Стандарты Франции
Вес содержимого таблетки	85,000	85,000		
Покрытие				

Смесь, приготовленная для покрытия Opadry AMB белая**	3,400	3,400	Покрывающий агент	
Вода, очищенная*	13,600	13,600	Растворитель	Фармакопея Европейская / Фармакопея США
Общий вес таблетки с пленкой	88,400	88,400		
¹ Соответствует 0,25 мг (например, 0,294% масс./масс.) на основе NVS-A соответственно ² Соответствует 5 мг (например, 5,88% масс./масс.) на основе NVS-A соответственно *Удалено во время процесса **Качественная композиция смеси для покрытия является следующей:				
Ингредиент смеси для покрытия			Отношение к стандартам	
Поливиниловый спирт - гидролизованная часть			Фармакопея Европейская / Фармакопея США	
Дискоксид титана			Фармакопея Европейская / Фармакопея США	
Тальк			Фармакопея Европейская / Фармакопея США	
Лецитин (соя)			Стандарты Франции	
Ксантановая смола			Фармакопея Европейская / Стандарты Франции	

Таблетки были стабильными в течение продолжительного периода только при 2-8°C. При 25°C устойчивость 0,25 мг таблетки была стабильной только в течение 6 месяцев, а 5 мг таблетки была стабильной только в течение 12 месяцев. Свыше 6 месяцев и 12 месяцев при 25°C соответственно данные стабильности для 0,25 и 5 мг таблетки не удовлетворяли условиям предписания стабильности Международной конференции на гармонизацию и технические требования для регистрации фармацевтических препаратов для применения к людям (ICH).

Пример 3.

Исследовали воздействие размера частиц лекарственного препарата на однородность состава таблетки, включающей 5 мг (равных весу на свободной основе) гемифумаратной соли 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил} азетидин-3-карбоновой кислоты (NVS-A).

Распределение размера X_{90} частиц (по объему) измеряли с применением сортирующего устройства с лазерной дифракцией, устройства Sympatec Helos (от компании Sympatec GmbH, Германия) с использованием дисперсионного устройства Cuvette. Для осуществления измерения дисперсный раствор pripravляли путем смешения лекарственного вещества диспергирующим устройством (Octastat 5000 (Octel corp)) с применением вихревого движения до тех пор, пока не образуется мягкая гомогенная паста. Пасту затем разбавляли и перемешивали до конечного объема 3-6 мл с использованием уайт-спирита. Оптическую концентрацию конечного раствора держали ниже 5%. Процентные величины вычисляли из кривой среднего совокупного объемного размера с помощью программного обеспечения устройства Sympatec.

Дополнительную подтверждающую информацию о размере частиц получали с применением SEM (сканирующей электронной микроскопии).

Тончайший API материал ($X_{90} < 10$ мкм (4 и 7 мкм)) получали с помощью очень тонкого измельчения с использованием струйной мельницы [Hosokawa Alpine AFG 100] с применением давления от 2 до 5

бар (от 1,97 до 4,93 атм.). Материал с X_{90} при 11, 29 и 121 мкм получали с помощью измельчения, в данном случае на штифтовой мельнице с относительной скоростью емкости, отрегулированной от 115 до 75-40 м/сек, соответственно. В конечном итоге, грубомолотый материал X_{90} мкм 191 мкм получали с помощью просеивания на 457 мкм сите.

Результаты представлены на фиг. 1.

Рассматриваемый размер частиц лекарственного вещества показал пониженное влияние на среднее значение однородности состава и его изменчивость для 5 мг таблетки:

когда $X_{90} = 191$ мкм, однородность состава находилась в пределах от примерно 97,3% до примерно 104,0%

когда $X_{90} = 121$ мкм, однородность состава находилась в пределах от примерно 92,8% до примерно 99,7%

когда $X_{90} = 29$ мкм, однородность состава находилась в пределах от примерно 97,2% до примерно 102,9%

когда $X_{90} = 11$ мкм, однородность состава находилась в пределах от примерно 97,3% до примерно 100,1%

когда $X_{90} = 7$ мкм, однородность состава находилась в пределах от примерно 94,1% до примерно 98,9%

когда $X_{90} = 4$ мкм, однородность состава находилась в пределах от примерно 93,3% до примерно 99,1%.

Данное исследование продемонстрировало, что несмотря на низкую устойчивость таблетки, микронизированное лекарственное вещество (где $X_{90} =$ от 4 до 7 мкм) не было необходимым для соответствия USP, EP и JP согласованным требованиям однородности состава. Данное требование может быть соблюдено при использовании измельченного лекарственного вещества (где $X_{90} =$ от 11 до 29 мкм), а также непредвиденного использования лекарственного вещества грубого помола (где $X_{90} =$ от 121 до 191 мкм).

Пример 4.

Исследовали воздействие размера частиц лекарственного вещества на однородность состава таблетки, включающей 0,25 мг (равных весу на свободной основе) гемифумаратной соли 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты (NVS-A). Частицы API лекарственного вещества получали и исследовали как в примере 3. Результаты представлены на фиг. 2.

Грубый помол лекарственного вещества с X_{90} диаметром 121 мкм и 191 мкм привел к значительному увеличению изменчивости однородности состава:

когда $X_{90} = 191$ мкм, однородность состава находилась в пределах от примерно 81,2% до примерно 113,9%

когда $X_{90} = 121$ мкм, однородность состава находилась в пределах от примерно 87,6% до примерно 106,5%.

Измельчение лекарственного вещества с X_{90} диаметром 11 мкм или 29 мкм привело к лучшему центрированному значению однородности состава и слегка пониженной изменчивости состава, чем наблюдалось у микронизированного лекарственного вещества ($X_{90} = 4$ и 7 мкм):

когда $X_{90} = 29$ мкм, однородность состава находилась в пределах от примерно 98,5% до примерно 101,6%

когда $X_{90} = 11$ мкм, однородность состава находилась в пределах от примерно 98,9% до примерно 101,8%

когда $X_{90} = 7$ мкм, однородность состава находилась в пределах от примерно 95,9% до примерно 102,2%

когда $X_{90} = 4$ мкм, однородность состава находилась в пределах от примерно 94,0% до примерно 101,3%.

Данный пример демонстрирует, что несмотря на низкую устойчивость таблетки, микронизированное лекарственное вещество (где $X_{90} =$ от 4 до 7 мкм) не было необходимым для соответствия USP, EP и JP согласованным требованиям однородности состава. Данное требование может непредвиденно быть соблюдено при использовании измельченного лекарственного вещества (где $X_{90} =$ от 11 до 29 мкм). Наивысший лимит, который соответствует USP, EP и JP согласованным требованиям однородности состава, составил 0,25 мг таблетку с размером частиц, выражаемым $X_{90} = 121$ мкм.

Пример 5.

В следующем примере сравнивается суммарный распад продуктов четырех различных композиций, каждая из которых включает 0,25 мг (равных весу на свободной основе) гемифумаратной соли 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты (NVS-A), смешанной со смазывающим агентом. Частицы API лекарственного средства получали и исследовали как в примере 3. Смазывающие агенты и размер частиц каждой композиции представлены далее. Таблица ниже подводит итог различий в композиции между таблетками, изготовленными со стеаратом магния и с глицерилбегенатом в качестве смазывающих агентов. Следует отметить, что таблетки, изготовленные с глицерилбегенатом и с другим размером частиц лекарственного вещества, не были по-

крыты влагозащитной пленкой Opadry® AMB для того, чтобы лучше продемонстрировать преимущество стабильности.

Таблица 3

Композиция немедленного высвобождения 0,25 мг таблетки (равных весу на свободной основе), содержащей стеарат магния и глицерилбегенат в качестве смазывающего агента

Ингредиент	Кол-во (мг) на 0,25 мг таблетки с магния стеаратом в качестве смазывающего агента	Кол-во (мг) на 5 мг таблетки с глицерил- бегенатом в качестве смазывающего агента	Функция	Отношение к стандартам
Содержимое таблетки				
NVS-A	0,278 ¹	0,278 ¹	Лекарст- венное вещество	Монография Novartis
Моногидрат лактозы	63,897	58,797	Разбави- тель	Фармакопея Европейская /Стандарты Франции
Микрокристаллическая целлюлоза/целлюлоза микрокристаллическая	17,000	17,000	Разбави- тель	Фармакопея Европейская /Стандарты Франции
Кросповидон	2,550	2,550	Дезинтегри- рующий агент	Фармакопея Европейская /Стандарты Франции
Коллоидный безводный кремнезем/коллоидный диоксид кремния	0,425	0,425	Агент, способству- ющий скольжению	Фармакопея Европейская /Стандарты Франции

Стеарат магния	0,850	0	Смазывающий агент	Фармакопея Европейская /Стандарты Франции
Глицерилбегенат	0	5,950	Смазывающий агент	
Вес содержимого таблетки	85,000	85,000		
Покрытие				
Смесь приготовленная для покрытия Opadry AMB белая**	3,400	0	Покрывающий агент	
Вода, очищенная*	13,600	0	Растворитель	Фармакопея Европейская /Фармакопея США
Общий вес таблетки с пленкой	88,400	Неприменимо		
¹ Соответствует 0,25 мг (например, 0,294% вес/вес) на основе NVS-A соответственно. *Удалено во время процесса. **Качественная композиция смеси для покрытия является следующей:				
Ингредиент смеси для покрытия			Отношение к стандартам	
Поливиниловый спирт - гидролизованная часть			Фармакопея Европейская/Фармакопея США	
Диоксид титана			Фармакопея Европейская/Фармакопея США	
Тальк			Фармакопея Европейская/Фармакопея США	
Лецитин (соя)			Стандарты Франции	
Ксантановая смола			Фармакопея Европейская/Стандарты Франции	

1. Стеарат магния, микронизированное лекарственное вещество X90<8 мкм.
2. Глицерилбегенат, микронизированное лекарственное вещество X90<8 мкм.
3. Глицерилбегенат, измельченное лекарственное вещество X90 = 11 мкм.
4. Глицерилбегенат, измельченное лекарственное вещество X90 =29 мкм.

Каждую из 4 композиций хранили при 40°C и относительной влажности 75%. Развитие распада продукта каждой композиции следовало на протяжении периода 6 месяцев. Результаты представлены на фиг. 3.

Композиция 1 проявила примерно 16% распада продукта через 3 месяца хранения.

Композиция 2 проявила примерно 4% распада продукта через 3 месяца хранения.

Композиция 3 проявила примерно 2% распада продукта через 3 месяца хранения.

Композиция 4 проявила примерно 1% распада продукта через 3 месяца хранения.

Данные результаты демонстрируют, что замена стеарата магния глицерилбегенатом понижает суммарный распад продукта. Кроме того, изменение качества лекарственного вещества от тонкоизмельченного (менее чем 80% кристалличности) до измельченного (более чем 80% кристалличности) также понижает суммарный распад продукта.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердофазная фармацевтическая композиция, включающая один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов и активный фармацевтический ингредиент ("API"), который представляет собой гемифумаратную соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты, где API находится в смеси веществ, которая является свободной от основных соединений.

2. Твердофазная фармацевтическая композиция по п.1, где API находится в форме частиц, имеющих X90 диаметр по меньшей мере 8 мкм.

3. Твердофазная фармацевтическая композиция по п.2, где частицы имеют X90 диаметр от 11 до 29 мкм.

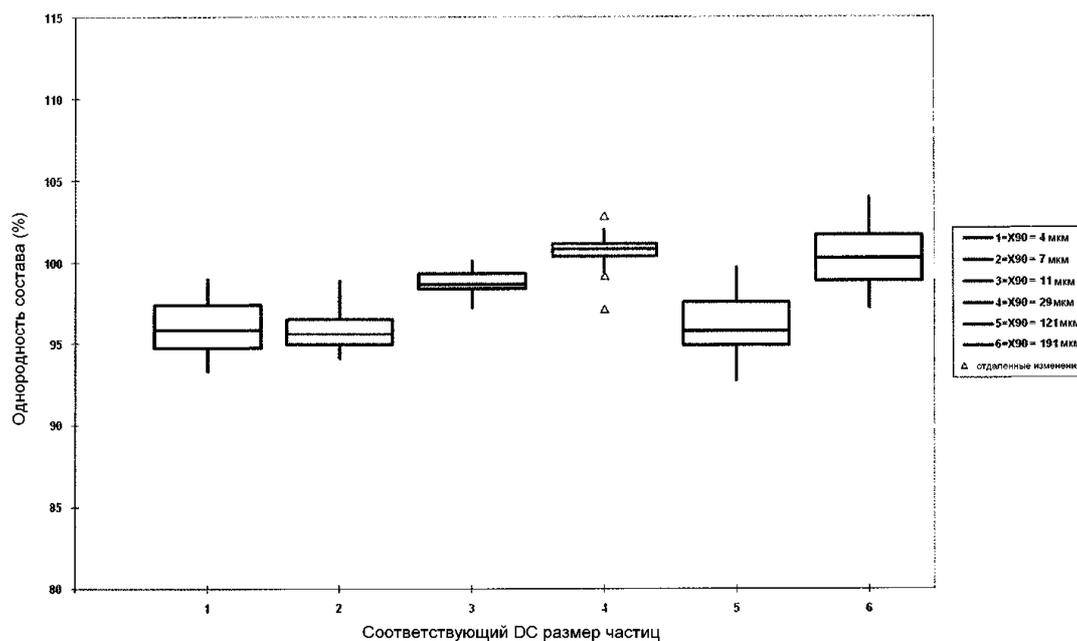
4. Твердофазная фармацевтическая композиция по любому из пп.2 или 3, которая представляет собой единичную лекарственную форму и соответствует согласованным требованиям однородности состава US Фармакопеи, Европейской Фармакопеи и Японской Фармакопеи, вступившим в силу 1 января 2011 г.

5. Твердофазная фармацевтическая композиция по п.1, где API имеет кристалличность 80% или более.

6. Таблетка, включающая спрессованную смесь, состоящую из гемифумаратной соли 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты и одного или более неосновных эксципиентов, причем гемифумаратная соль 1-{4-[1-(4-циклогексил-3-трифторметилбензилоксиимино)этил]-2-этилбензил}азетидин-3-карбоновой кислоты представлена в форме частиц, имеющих X90 диаметр от 11 до 29 мкм.

7. Таблетка по п.6, где указанные частицы по меньшей мере на 80% кристалличны.

8. Таблетка по п.6 или 7, где спрессованная смесь дополнительно включает влагопоглотитель и покрыта влагостойким барьером.



Фиг. 1

