

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042784**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.24

(21) Номер заявки
201892150

(22) Дата подачи заявки
2017.04.20

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61J 1/03 (2006.01)
B65D 75/36 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(54) **РАСПАДАЮЩАЯСЯ В ПОЛОСТИ РТА ТАБЛЕТКА**(31) **62/325,584**(32) **2016.04.21**(33) **US**(43) **2019.05.31**(86) **PCT/EP2017/059443**(87) **WO 2017/182589 2017.10.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
**Ал Хусбан Фархан Абдел Карим
Мохаммад (GB), Глад Ларс Хокан
Кристер, Халлстейн Йенни Малин
Кристина (SE), Моир Андреа Джейн,
Томпсон Майкл Питер (GB)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В. (RU)**

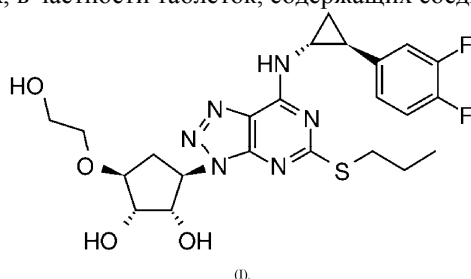
(56) CN-A-102058889
CN-A-104650091

(57) Настоящее изобретение относится к быстро распадающимся лекарственным формам для перорального введения, в частности к быстро распадающимся таблеткам, содержащим (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил}амино}-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол и вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость. Также раскрыты блистерные упаковки, подходящие для применения с быстро распадающимися лекарственными формами для перорального введения.

B1**042784****042784****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к быстро распадающимся лекарственным формам для перорального введения в форме таблеток, в частности таблеток, содержащих соединение формулы I:



Соединение формулы (I) обычно называется ^(I) (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил}амино}-5-(пропилтио)-3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диолом и далее в данном документе будет называться тикагрелором.

Предпосылки изобретения

Тикагрелор представляет собой активный ингредиент в лекарственном продукте, известном как BRILINTA® (или BRILIQUE в Европе), который был одобрен для применения во многих юрисдикциях, в том числе США и Европе. Тикагрелор раскрыт в качестве антагониста ADP-рецептора в Международной заявке на патент № PCT/SE99/02256 (публикация № WO 00/34283). Открытие тикагрелора обсуждается в Humphries B., et al., "Daring to be Different: the Discovery of Ticagrelor", The Handbook of Medicinal Chemistry, Principles and Practice, 2015, The Royal Society of Chemistry, UK; и Springthorpe B., et al., Biorg. Med. Chem. Lett. 17 (2007) 6013-6018.

BRILINTA® в настоящее время продается на рынке в форме таблеток с немедленным высвобождением весом 60 мг и 90 мг. В Международной заявке на патент № PCT/SE2007/000736 (публикация № WO 2008/024045) раскрывают некоторые фармацевтические составы, содержащие тикагрелор, для перорального введения.

Значительная часть пациентов с инсультом имеют сложность при глотании (дисфагия) в острой фазе, и многие имеют постоянные проблемы. Это потенциально может привести к ухудшению соблюдения пациентом предписаний, если таким пациентам вводят составы для перорального введения, которые следует глотать целиком. Другие пациенты могут также страдать дисфагией, поскольку она распространена среди всех возрастных групп и наблюдается у приблизительно 35% от общей численности населения, а также у не более 60% от численности пожилого помещенного в лечебное учреждение населения и у приблизительно 20% от всех пациентов в лечебных учреждениях для хронических больных.

Настоящее изобретение относится к альтернативным лекарственным формам тикагрелора, которые можно вводить, например, таким пациентам. Такие лекарственные формы представляют собой быстро распадающиеся лекарственные формы для перорального введения, содержащие тикагрелор, которые включают такие лекарственные формы, которые обеспечивают биодоступность тикагрелора, по сути, сопоставимую с продаваемыми на рынке в настоящее время лекарственными формами с немедленным высвобождением весом 60 мг или 90 мг.

Перечисление или обсуждение ранее опубликованного документа в настоящем описании не должно быть обязательно воспринято как признание факта того, что такой документ является частью уровня техники или общедоступного сведения.

Раскрытие изобретения

В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения предусматривается таблетка, содержащая (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил}амино}-5-(пропилтио)-3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол и по меньшей мере одно вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость;

где таблетка характеризуется прочностью на раздавливание, составляющей от приблизительно 50 до приблизительно 150Н, и временем распада, составляющим менее приблизительно 3 мин. Такие композиции упоминаются далее в данном документе как "таблетки по настоящему изобретению".

Таблетки по настоящему изобретению представляют собой фармацевтические составы, которые быстро распадаются в полости рта. В одном варианте осуществления таблетки по настоящему изобретению характеризуются временем распада, составляющим менее приблизительно 2 мин или предпочтительно менее приблизительно 1 мин. В конкретном варианте осуществления таблетки по настоящему изобретению характеризуются временем распада, составляющим менее приблизительно 60, 55, 50, 45, 40, 35 или 30 с. Быстрая распадаемость в полости рта позволяет, в частности, вводить пациенту тикагрелор без необходимости одновременно пить жидкость для того, чтобы проглотить состав. В дополнение к этому, быстрая распадаемость обеспечивает более легкое поступление тикагрелора в организм пациентов и в частности педиатрических и пожилых пациентов, а также других пациентов, которые могут иметь сложность при глотании (например, пациентов, которые перенесли инсульт).

Время распада можно измерить в соответствии со способом, изложенным в фармакопейной статье

701 Фармакопеи США (USP). Данный способ выступает в роли модели распадаемости в полости рта и обеспечивает определение времени распада *in vitro*, которое можно применять в качестве руководства для понимания скорости распада в полости рта.

Составы, которые распадаются в течение 3 мин при тестировании согласно данному способу, можно считать "диспергирующимися в полости рта" в соответствии с Европейской фармакопеей (8-ое изд.). Руководства US-FDA рекомендуют, чтобы термин "распадающаяся в полости рта таблетка" ассоциировался с твердыми препаратами для перорального применения, которые быстро распадаются в полости рта со временем распада *in vitro*, составляющим примерно 30 с или меньше, при тестировании согласно данному способу. Таблетки по настоящему изобретению, таким образом, можно считать диспергирующимися в полости рта таблетками или распадающимися в полости рта таблетками.

Таблетки по настоящему изобретению также являются подходящими для назогастральной доставки пациенту. Для назогастральной доставки необходимо, чтобы составляющие таблетки являлись суспендируемыми или растворимыми в воде, так чтобы содержимое таблетки можно было вводить пациенту посредством назогастрального зонда.

Также важно, чтобы распадающиеся в полости рта составы сохраняли приемлемую скорость распада после хранения. На время распада таблеток может пагубно влиять ряд факторов, в том числе воздействие газов, влаги и света. Важно свести к минимуму изменения в составе во время хранения, которое может увеличить агрегацию частиц тикагрелора во время распада, поскольку это замедляет растворение тикагрелора в полости рта. Таблетки можно вводить пациентам через много месяцев после их исходного получения, и было обнаружено, что таблетки по настоящему изобретению сохраняют приемлемое время распада после хранения.

В предпочтительном варианте осуществления таблетка характеризуется временем распада, составляющим менее 3 мин (предпочтительно менее 60 с), после хранения в течение по меньшей мере 1 месяца. Конкретные условия хранения, которые можно упомянуть в связи с этим, включают хранение при 25°C и относительной влажности 60%. В других вариантах осуществления таблетка характеризуется временем распада, составляющим менее 3 мин (предпочтительно менее 60 с), после хранения в течение более длительных периодов времени (например, в течение 3, 6 или 12 месяцев) и/или при более жестких условиях (например, 40°C и относительной влажности 75%). Было также показано, что таблетки, которые хранят в герметизированных контейнерах, таких как блистерные упаковки, описанные в данном документе, сохраняют время распада, составляющее менее 3 мин и даже менее 60 с, после хранения в течение не более 12 месяцев.

Повышение скорости распада в полости рта облегчает введение некоторым пациентам. Примеры таблеток, которые считаются быстро распадающимися, описаны в патенте США № 3885026 и публикации заявки на патент США № US 2013/280327.

Важно, чтобы таблетки по настоящему изобретению проявляли быстрое диспергирование тикагрелора (например, в форме гранул) в физиологических растворах (например, слюне). Данное быстрое диспергирование облегчает проглатывание лекарственного средства пациентом. Скорость растворения тикагрелора также должна поддерживаться в пределах приемлемых параметров. Как правило, считается, что таблетки характеризуются подходящим профилем растворения, если они соответствуют следующим требованиям: Q=70% через 45 мин. Подходящие условия для таких измерений в соответствии с Ph Eur включают устройство 2, 75 об/мин, 90 мл, 0,2% (вес./об.) Tween 80. В дополнительном варианте осуществления профиль растворения таблетки по настоящему изобретению является таким, что Q=70% через 45 мин.

Одним из свойств, которое является желаемым для быстро распадающейся лекарственной формы для перорального введения, является биодоступность тикагрелора. Биодоступность лекарственного средства представляет собой количество введенной дозы, которое достигает общей системы кровообращения в неизменной форме. Следовательно, достаточная биодоступность является важной для достижения терапевтически активной концентрации в месте действия. Как высвобождение лекарственного средства из состава, так и стабильность состава будут влиять на его биодоступность. Таким образом, важно, чтобы состав лекарственного средства быстро высвобождал достаточное количество лекарственного средства. Высвобождение лекарственного средства *in vitro* можно измерить с применением тестов, известных из уровня техники, например, с применением стандартного устройства для растворения и стандартной 'био-соответствующей' среды для растворения согласно Фармакопеи Соединенных Штатов Америки (USP), например, FaSSiF (Galia, E., et al., Pharm. Res. 1998, 15 (5), 698-705). Такие тесты могут обеспечить некоторое понимание вероятных эксплуатационных характеристик состава *in vivo*.

Таблетки по настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость. Указанное вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость, может представлять собой одно вещество или оно может представлять собой смесь веществ (упоминаемую в данном документе как предварительная смесь вспомогательного средства, обеспечивающего распадаемость), где указанная смесь веществ функционирует как разрыхлитель. В одном варианте осуществления вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость, представляет собой вспомогательное

средство, обеспечивающее быструю распадаемость в полости рта. Применение вспомогательного средства, обеспечивающего быструю распадаемость в полости рта, повышает скорость распада лекарственной формы для перорального введения. Вспомогательные средства, обеспечивающие быструю распадаемость в полости рта, представляют собой вспомогательные средства, которые являются подходящими для применения в фармацевтических и/или нутрицевтических составах, и которые обеспечивают возможность изготовления таблеток, которые характеризуются временем распада в полости рта, составляющим менее 3 мин. Предпочтительно, чтобы вспомогательные средства, обеспечивающие распадаемость, упоминаемые в вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, представляли собой предварительные смеси вспомогательного средства, обеспечивающего распадаемость.

Разрыхлители, которые являются подходящими для применения в качестве вспомогательных средств, обеспечивающих распадаемость, в таблетках по настоящему изобретению, включают без ограничения гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и, в частности, кросповидон, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, крахмалгликолят натрия и их смеси. Коммерчески доступные предварительные смеси вспомогательного средства, обеспечивающего распадаемость, такие как F-melt типа C, F-melt типа M, Ludiflash, GalenIQ, Prosolv и Pharmaburst, можно также применять в таблетках по настоящему изобретению.

F-melt типа C, F-melt типа M, Ludiflash, GalenIQ, Prosolv и Pharmaburst являются примерами вспомогательных средств, обеспечивающих быструю распадаемость в полости рта. F-melt (Fuji Chemicals) может поставляться в качестве F-melt типа C или F-melt типа M. F-melt типа C представляет собой состав, состоящий из маннита (65%), ксилита (5%), безводного двухосновного фосфата кальция (4%), кросповидона (8%) и микрокристаллической целлюлозы (18%). F-melt типа C образуют посредством совместной сушки распылением вышеуказанных ингредиентов. F-melt типа M представляет собой состав, состоящий из маннита, ксилита, алюмометасиликата магния, кросповидона и микрокристаллической целлюлозы. Ludiflash (BASF Fine Chemicals) представляет собой состав, состоящий из маннита (90%), кросповидона (Kollidon CL-SF) (5%) и поливинилацетата (Kollicoat SR 30D) (5%). GalenIQ (степени 721; Beneo-Palatinit) представляет собой состав, содержащий дисахаридный спирт в соотношении 3:1 6-O- α -D-глюкопиранозил-D-сорбита и 1-O- α -D-глюкопиранозил-D-маннита дигидрата. Prosolv ODT G2 (JRS Pharma) представляет собой состав, содержащий микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, маннит, фруктозу и кросповидон. Pharmaburst (SPI Pharma) представляет собой состав, содержащий маннит, сорбит, кросповидон, кроскармеллозу натрия и коллоидный диоксид кремния.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения вспомогательное средство выбрано из группы, состоящей из F-melt типа C, F-melt типа M, Ludiflash, GalenIQ, Prosolv и Pharmaburst. F-melt типа C и F-melt типа M являются особенно предпочтительными, поскольку было обнаружено, что они являются превосходными с точки зрения обрабатываемости с обеспечением хорошей сыпучести и отсутствия прилипания или приставания к пуансонам для таблетки в комбинации с приемлемым временем распада по сравнению с таблетками, содержащими Prosolv и Pharmaburst.

Ряд предварительных смесей вспомогательного средства, обеспечивающего распадаемость, включающих множество коммерчески доступных вспомогательных средств, обеспечивающих быструю распадаемость в полости рта, содержит по меньшей мере один углеводный наполнитель и по меньшей мере один разрыхлитель. В данном контексте термин "углевод" включает сахара (например, моносахариды, дисахариды и олигосахариды, такие как мальтоза и декстрин), а также их производные (например, производные многоатомных спиртов, таких как маннит, ксилит и сорбит). Конкретные углеводные наполнители, которые можно упомянуть в связи с этим, включают мальтозу, декстрин, маннит, ксилит, сорбит и их смеси. Маннит является наиболее предпочтительным углеводным наполнителем, хотя другие наполнители (в том числе наполнители, отличные от углеводных) могут присутствовать в таблетках по настоящему изобретению. Такие материалы проявляют ряд свойств, которые делают их особенно подходящими для применения в таблетках по настоящему изобретению, в том числе обеспечение быстрого растворения, однородного разжевывания и превосходной прессуемости для конечной таблетки. В одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере одно вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость, содержит маннит. Разрыхлители, которые, как правило, являются пригодными во вспомогательных средствах, обеспечивающих распадаемость, и таблетках по настоящему изобретению, включают гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения и, в частности, кросповидон, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, крахмалгликолят натрия и их смеси. Кросповидон является особенно предпочтительным в этом отношении. Таким образом, в дополнительном варианте осуществления по меньшей мере одно вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость, содержит кросповидон.

F-melt типа C является наиболее предпочтительным вспомогательным средством, обеспечивающим распадаемость, для применения в таблетках по настоящему изобретению. Таким образом, в одном варианте осуществления по меньшей мере одно вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость, представляет собой предварительную смесь вспомогательного средства, обеспечивающего распадаемость, содержащую маннит, ксилит, безводный двухосновный фосфат кальция, кросповидон и микро-

кристаллическую целлюлозу. В дополнительном варианте осуществления по меньшей мере одна предварительная смесь вспомогательного средства, обеспечивающего распадаемость, содержит F-melt типа С.

Таблетки по настоящему изобретению должны содержать достаточное количество по меньшей мере одного вспомогательного средства, обеспечивающего распадаемость, для того, чтобы таблетка распалась в течение достаточно короткого периода времени. Однако количество по меньшей мере одного вспомогательного средства, обеспечивающего распадаемость, не должно быть настолько высоким, чтобы вызывать трудности при изготовлении таблетки ввиду клейкости и/или способности к прилипанию тикагрелора. Неожиданно было обнаружено, что таблетки по настоящему изобретению, в которых по меньшей мере одно вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость, представляет собой предварительную смесь вспомогательного средства, обеспечивающего распадаемость, которая присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 50% до приблизительно 80% по весу таблетки, характеризуются приемлемым временем распада (например, менее 3 мин), при этом одновременно обеспечивают достаточное противодействие клейкости и/или способности к прилипанию тикагрелора во время изготовления таблеток. Таким образом, в дополнительном варианте осуществления по меньшей мере одно вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость, представляет собой предварительную смесь вспомогательного средства, обеспечивающего распадаемость, присутствующую в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 50% до приблизительно 80% по весу таблетки. Как обсуждалось в данном документе выше, особенно предпочтительно, чтобы по меньшей мере одно вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость, представляло собой вспомогательное средство, обеспечивающее быструю распадаемость в полости рта, такое как F-melt типа С, однако только часть разрыхлителя может представлять собой вещество, которое, как правило, классифицируют как разрыхлитель. В случае состава, описанного в примере 7, общее количество разрыхлителя (т.е. кросповидона и микрокристаллической целлюлозы) в таблетке составляет приблизительно 19% по весу таблетки. Тем не менее, вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость (т.е. F-melt типа С), представляет собой смесь, содержащую маннит и другие наполнители, и данное вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость, присутствует в количестве приблизительно 64,8% по весу таблетки. Таким образом, во избежание неоднозначности толкования, вышеупомянутый вариант осуществления включает примеры, в которых таблетка содержит вспомогательное средство, обеспечивающее быструю распадаемость в полости рта (например, F-melt типа С), в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 50% до приблизительно 80% по весу таблетки.

В дополнительном варианте осуществления таблетка содержит по меньшей мере один разрыхлитель (например, в качестве компонента по меньшей мере одного вспомогательного средства, обеспечивающего распадаемость) в общем количестве, составляющем по меньшей мере приблизительно 10% по весу таблетки, таком как от приблизительно 10 до приблизительно 30% по весу таблетки.

Наполнители, отличные от углеводных, которые могут присутствовать в таблетках по настоящему изобретению, включают дигидрат двухосновного фосфата кальция или трикальцийфосфат, или, в частности, безводный двухосновный фосфат кальция или алюмометасиликат магния, или смеси любого из вышеизложенных. В предпочтительном варианте осуществления таблетка по настоящему изобретению содержит безводный двухосновный фосфат кальция.

Следует принимать во внимание, что конкретное вспомогательное средство может выступать в роли как связующего, так и наполнителя, или в качестве связующего, наполнителя и разрыхлителя. Как правило, объединенное количество наполнителя, связующего и разрыхлителя составляет, например, от 50 до 90%, например, от 70 до 85% по весу таблетки.

Таблетки по настоящему изобретению содержат тикагрелор, (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил}амино}-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол. Было неожиданно обнаружено, что тикагрелор проявляет высокую степень клейкости и способности к прилипанию тикагрелора. Данные свойства вызывают прилипание и приставание композиции во время таблетирования, что является нежелательным, поскольку это приводит к плохой однородности веса таблетки, а также неприемлемому внешнему виду таблетки. Клейкость и/или способность к прилипанию тикагрелора также вызывает другие сложности, связанные с изготовлением продукта.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения тикагрелор присутствует в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 18% по весу таблетки. Предпочтительно тикагрелор присутствует в количестве от приблизительно 12 до приблизительно 17% по весу таблетки. В дополнительном варианте осуществления таблетка содержит приблизительно 60 мг или приблизительно 90 мг тикагрелора. При использовании в данном контексте термин "приблизительно" охватывает варианты, находящиеся в диапазоне от 90% до 110% абсолютного количества тикагрелора. То есть "приблизительно 60 мг" относится к диапазону от 54 до 66 мг тикагрелора, а "приблизительно 90 мг" относится к диапазону от 81 до 99 мг тикагрелора. В предпочтительном варианте осуществления таблетка содержит от 57 до 63 мг или от 85 до 95 мг тикагрелора. Таблетки, которые содержат приблизительно 90 мг тикагрелора, являются особенно предпочтительными.

Таблетки по настоящему изобретению характеризуются временем распада, составляющим менее

приблизительно 3 мин. С целью достижения этого следует контролировать различные аспекты композиции для получения таблеток и способ ее изготовления, в том числе усилия прессования, применяемые на стадии таблетирования. Усилия прессования, применяемые на стадии таблетирования для таблеток по настоящему изобретению, как правило, меньше, чем те, которые применяются для образования традиционных таблеток для перорального введения, и таблетки по настоящему изобретению, как правило, характеризуются в результате более низкой прочностью на раздавливание. Это в свою очередь обеспечивает более быструю распадаемость таблетки в полости рта и за счет этого обеспечивает облегчение растворения тикагрелора. Таблетка по настоящему изобретению характеризуется прочностью на раздавливание, составляющей от приблизительно 50 до приблизительно 150 Н. В одном варианте осуществления таблетка характеризуется прочностью на раздавливание, составляющей от приблизительно 50 до приблизительно 130 Н, например, от приблизительно 50 до приблизительно 120 Н, или предпочтительно от приблизительно 50 до приблизительно 100 Н. В более предпочтительном варианте осуществления таблетка по настоящему изобретению характеризуется прочностью на раздавливание, составляющей от приблизительно 55 до приблизительно 90 Н. Относительно низкая прочность на раздавливание этих таблеток делает их склонными к разламыванию при удалении их из традиционных выдавливаемых блистерных упаковок. Таким образом, таблетки по настоящему изобретению являются особенно подходящими для применения в блистерных упаковках согласно восьмому аспекту настоящего изобретения, описанных в данном документе ниже.

Таблетки по настоящему изобретению могут содержать по меньшей мере одно средство, предотвращающее слеживание. Для таблеток, которые получают посредством способа, который предусматривает стадию гранулирования (например, стадию влажного гранулирования, описанную в данном документе), может предусматриваться указанное по меньшей мере одно средство, предотвращающее слеживание, в качестве одного из ингредиентов на стадии гранулирования (т.е. в качестве внутригранулярного средства, предотвращающего слеживание). В качестве альтернативы или дополнительно, указанное по меньшей мере одно средство, предотвращающее слеживание, или вещество, способствующее скольжению, можно добавлять в продукт, полученный на стадии гранулирования (т.е. в качестве внегранулярного средства, предотвращающего слеживание, или вещества, способствующего скольжению). В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения, которые предусматривают таблетку, которая может быть получена посредством способа, предусматривающего гранулирование, по меньшей мере одно средство, предотвращающее слеживание, может быть включено в качестве как одного или нескольких внутригранулярных, так и одного или нескольких внегранулярных средств, предотвращающих слеживание. Во избежание неоднозначности толкования, указанные внутригранулярные и внегранулярные средства, предотвращающие слеживание, могут быть одинаковыми или различными. Кроме того, может быть выбрано вещество, которое имеет свойства как средства, предотвращающего слеживание, так и вещества, способствующего скольжению, например, коллоидный безводный диоксид кремния.

Средство, предотвращающее слеживание, как правило, добавляют с целью противодействия клейкости и/или способности к прилипанию тикагрелора. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере одно средство, предотвращающее слеживание, присутствует в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 1% по весу таблетки.

В одном варианте осуществления таблетки по настоящему изобретению содержат одно или несколько смазывающих веществ. В другом варианте осуществления таблетки по настоящему изобретению содержат одно смазывающее вещество.

Другие подходящие смазывающие вещества и дополнительные вспомогательные средства, которые можно применять, описаны в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, American Pharmaceutical Association; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2nd Edition, Lachman, Leon, 1976; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1, 2nd Edition, Lieberman, Hebert A., et al, 1989; Modern Pharmaceutics, Banker, Gilbert and Rhodes, Christopher T, 1979; и Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Edition, 1975.

Подходящие смазывающие вещества включают, например, стеарат магния, стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеарат кальция, карнаубский воск, гидрогенизированные растительные масла, минеральное масло, полиэтиленгликоли и стеарилфумарат натрия.

В одном варианте осуществления смазывающее вещество выбрано из стеарата магния и стеарилфумарата натрия. В другом варианте осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарилфумарат натрия.

Было обнаружено, что применение увеличенного количества смазывающего вещества в таблетках улучшает сыпучесть порошка во время таблетирования и увеличивает время распада таблетки. В вариантах осуществления таблеток по настоящему изобретению, которые содержат смазывающее вещество, смазывающее вещество присутствует в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 3% по весу таблетки. В другом варианте осуществления смазывающее вещество присутствует в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 2% по весу. Было обнаружено, что применение смазывающего вещества в данном количестве обеспечивает таблетку с приемлемыми уровнями качества при сохранении приемлемого времени распада.

Дополнительные традиционные вспомогательные средства, которые можно добавлять, включают

консерванты, стабилизаторы и/или антиоксиданты. В предпочтительном варианте осуществления таблетка по настоящему изобретению не содержит консервантов, стабилизаторов или антиоксидантов. В дополнительном предпочтительном варианте осуществления таблетка состоит, по сути, из ингредиентов, перечисленных в примере 7. Значения относительного содержания для любого из ингредиентов, указанных в примере 7, можно изменить в соответствии со значениями относительного содержания, описанными в другом месте в данном документе.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения таблетка содержит тикагрелор, гидроксипропилцеллюлозу, коллоидный безводный диоксид кремния, маннит, ксилит, безводный двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон и стеарилфумарат натрия.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения таблетка состоит, по сути, из тикагрелора, гидроксипропилцеллюлозы, коллоидного безводного диоксида кремния, маннита, ксилита, безводного двухосновного фосфата кальция, микрокристаллической целлюлозы, кросповидона и стеарилфумарата натрия.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения таблетка содержит

тикагрелор в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 18% по весу таблетки;

гидроксипропилцеллюлозу в количестве от приблизительно 0,9 до приблизительно 2% по весу таблетки;

коллоидный безводный диоксид кремния в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 1% по весу таблетки;

маннит в количестве от приблизительно 47 до приблизительно 67% по весу таблетки;

ксилит в количестве от приблизительно 2,5 до приблизительно 4% по весу таблетки;

безводный двухосновный фосфат кальция в количестве от приблизительно 2 до приблизительно 3,5% по весу таблетки;

микрокристаллическую целлюлозу в количестве от приблизительно 9 до приблизительно 15% по весу таблетки;

кросповидон в количестве от приблизительно 5 до приблизительно 9% по весу таблетки и стеарилфумарат натрия в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 2% по весу таблетки.

В дополнительном варианте осуществления тикагрелор присутствует в количестве от приблизительно 12 до приблизительно 17% по весу таблетки. В дополнительном варианте осуществления таблетка содержит приблизительно 60 мг или приблизительно 90 мг тикагрелора. В дополнительном варианте осуществления таблетка содержит приблизительно 60 мг тикагрелора. В предпочтительном варианте осуществления таблетка содержит приблизительно 90 мг тикагрелора. В дополнительных вариантах осуществления такие таблетки характеризуются временем распада, составляющим менее 3 мин (предпочтительно менее 60 с), после хранения в течение по меньшей мере 1 месяца, например, хранения при 25°C и относительной влажности 60%. В дополнительных вариантах осуществления такие таблетки характеризуются временем распада, составляющим менее 3 мин (предпочтительно менее 60 с), после хранения в течение более длительных периодов времени (например, в течение 3, 6 или 12 месяцев) и/или при более жестких условиях (например, 40°C и относительной влажности 75%). В дополнительных вариантах осуществления таблетки, характеризующиеся значениями времени распада, описанными для вышеуказанных вариантов осуществления, также характеризуются приемлемой прочностью на раздавливание (например, от приблизительно 50 до приблизительно 150Н, от приблизительно 50 до приблизительно 130 Н, от приблизительно 50 до приблизительно 120 Н, от приблизительно 50 до приблизительно 100 Н или от приблизительно 55 до приблизительно 90 Н).

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения таблетка состоит, по сути, из

тикагрелора в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 18% по весу таблетки;

гидроксипропилцеллюлозы в количестве от приблизительно 0,9 до приблизительно 2% по весу таблетки;

коллоидного безводного диоксида кремния в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 1% по весу таблетки;

маннита в количестве от приблизительно 47 до приблизительно 67% по весу таблетки;

ксилита в количестве от приблизительно 2,5 до приблизительно 4% по весу таблетки;

безводного двухосновного фосфата кальция в количестве от приблизительно 2 до приблизительно 3,5% по весу таблетки;

микрокристаллической целлюлозы в количестве от приблизительно 9 до приблизительно 15% по весу таблетки;

кросповидона в количестве от приблизительно 5 до приблизительно 9% по весу таблетки и стеарилфумарата натрия в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 2% по весу таблетки.

В еще одном дополнительном предпочтительном варианте осуществления таблетка состоит, по сути, из ингредиентов, перечисленных в примере 7, при значениях относительного содержания, указанных в данном документе. Во избежание неоднозначности толкования, значения относительного содержания для любого из ингредиентов, указанных в примере 7, можно регулировать, например, в соответствии со

значениями относительного содержания, описанными в вариантах осуществления, представленными выше и ниже.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения таблетка содержит
 приблизительно 60 мг тикагрелора;
 приблизительно 259 мг F-MELT типа C;
 приблизительно 59,1 мг маннита в дополнение к содержанию маннита в F-MELT типа C;
 приблизительно 8 мг кросповидона в дополнение к содержанию кросповидона в F-MELT типа C;
 приблизительно 6 мг стеарилфумарата натрия;
 приблизительно 5 мг гидроксипропилцеллюлозы и
 приблизительно 2,5 мг коллоидного безводного диоксида кремния.

При использовании в данном контексте указания количества "F-Melt типа C", содержащегося в таблетке, предназначены для обозначения количества F-Melt типа C, применяемого в получении таблетки. Это не подразумевает, что любое или все количество этого материала сохраняет идентичную физическую форму в конечной таблетке. В дополнительном варианте осуществления таблетка характеризуется временем распада, составляющим менее 3 мин (предпочтительно менее 60 с), после хранения в течение по меньшей мере 1 месяца, например, хранения при 25°C и относительной влажности 60%. В дополнительных вариантах осуществления таблетка характеризуется временем распада, составляющим менее 3 мин (предпочтительно менее 60 с), после хранения в течение более длительных периодов времени (например, в течение 3, 6 или 12 месяцев) и/или при более жестких условиях (например, 40°C и относительной влажности 75%). В дополнительных вариантах осуществления таблетки, характеризующиеся значениями времени распада, описанными для вышеуказанных вариантов осуществления, также характеризуются приемлемой прочностью на раздавливание (например, от приблизительно 50 до приблизительно 150 Н, от приблизительно 50 до приблизительно 130 Н, от приблизительно 50 до приблизительно 120 Н, от приблизительно 50 до приблизительно 100 Н или от приблизительно 55 до приблизительно 90 Н).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения таблетка содержит
 приблизительно 90 мг тикагрелора;
 приблизительно 389 мг F-MELT типа C;
 приблизительно 88,6 мг маннита в дополнение к содержанию маннита в F-MELT типа C;
 приблизительно 12 мг кросповидона в дополнение к содержанию кросповидона в F-MELT типа C;
 приблизительно 9 мг стеарилфумарата натрия;
 приблизительно 7,5 мг гидроксипропилцеллюлозы и
 приблизительно 3,8 мг коллоидного безводного диоксида кремния.

При использовании в данном контексте указания количества "F-Melt типа C", содержащегося в таблетке, предназначены для обозначения количества F-Melt типа C, применяемого в получении таблетки. Это не подразумевает, что любое или все количество этого материала сохраняет идентичную физическую форму в конечной таблетке. В дополнительном варианте осуществления таблетка характеризуется временем распада, составляющим менее 3 мин (предпочтительно менее 60 с), после хранения в течение по меньшей мере 1 месяца, например, хранения при 25°C и относительной влажности 60%. В дополнительных вариантах осуществления таблетка характеризуется временем распада, составляющим менее 3 мин (предпочтительно менее 60 с), после хранения в течение более длительных периодов времени (например, в течение 3, 6 или 12 месяцев) и/или при более жестких условиях (например, 40°C и относительной влажности 75%). В дополнительных вариантах осуществления таблетки, характеризующиеся значениями времени распада, описанными для вышеуказанных вариантов осуществления, также характеризуются приемлемой прочностью на раздавливание (например, от приблизительно 50 до приблизительно 150 Н, от приблизительно 50 до приблизительно 130 Н, от приблизительно 50 до приблизительно 120 Н, от приблизительно 50 до приблизительно 100 Н или от приблизительно 55 до приблизительно 90 Н).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения таблетка по настоящему изобретению может быть получена посредством способа, предусматривающего гранулирование, например, влажное гранулирование, тикагрелора.

Гранулирование представляет собой способ, посредством которого обеспечивается слипание первичных частиц (порошков) с образованием более крупных объектов в форме множества частиц, называемых гранулами. Гранулирование обычно начинают после исходного сухого смешивания порошкообразных ингредиентов, так что достигается достаточно равномерное распределение ингредиентов в смеси. Способы гранулирования можно разделить на два типа: способы влажного гранулирования, в которых применяют жидкость для образования гранул, и сухие способы, в которых ее не применяют.

В способах сухого гранулирования первичные порошкообразные частицы агрегируют под давлением (или при прессовании). Существует два основных способа: большую таблетку (также известную как слаг) получают посредством тяжелого таблеточного пресса или порошкообразные частицы спрессовывают между двумя роликами с получением пласта или 'полоски' материала (способ, известный как вальцевание). В обоих случаях прессованный материал измельчают с применением подходящей методики измельчения с получением гранулированного материала. Гранулы можно затем прессовать в стандарт-

ном таблеточном прессе с получением таблеток.

Влажное гранулирование предусматривает сосредоточивание первичных порошкообразных частиц с применением жидкости для гранулирования. Жидкость содержит растворитель, который можно удалять посредством высушивания, и который является нетоксичным. Жидкость для гранулирования можно использовать отдельно или более типично со связующим средством (связующим) для обеспечения слипания частиц в сухом состоянии. Связующие средства можно добавлять в систему в качестве связующего раствора (в качестве части жидкости для гранулирования) или в качестве сухого материала, смешанного с первичными порошкообразными частицами. Существует четыре основных типа влажных грануляторов: грануляторы с усилием сдвига (такие как планетарные мешалки), мешалки-грануляторы с высоким усилием сдвига (такие как Fielder или Diosna), двухшнековые грануляторы (такие как ConsiGma) и грануляторы с псевдоожиженным слоем (такие как Aeromatic или Glatt).

Было обнаружено, что влажное гранулирование смеси, содержащей тикагрелор, обеспечивает преодоление трудностей, связанных со связующей способностью и/или клеящей способностью тикагрелора, и за счет этого обеспечивает улучшение обрабатываемости активного средства, по сравнению со способами таблетирования, которые предусматривают простое прямое прессование порошка.

Таким образом, в соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения предусматривается таблетка, которая может быть получена посредством способа, предусматривающего влажное гранулирование тикагрелора и по меньшей мере одного средства, предотвращающего слеживание. В предпочтительном варианте осуществления данного аспекта настоящего изобретения таблетка представляет собой таблетку в соответствии с первым вариантом осуществления. То есть, предпочтительно, чтобы таблетка, которая может быть получена посредством способа, предусматривающего влажное гранулирование тикагрелора и по меньшей мере одного средства, предотвращающего слеживание, характеризовалась прочностью на раздавливание, составляющей от приблизительно 50 до приблизительно 150 Н, и временем распада, составляющим менее приблизительно 3 мин.

В одном варианте осуществления способ влажного гранулирования предусматривает влажное гранулирование смеси, содержащей тикагрелор в количестве по меньшей мере приблизительно 30% по весу сухих ингредиентов в смеси. В другом варианте осуществления способ влажного гранулирования предусматривает влажное гранулирование смеси, содержащей тикагрелор в количестве по меньшей мере приблизительно 35% по весу сухих ингредиентов в смеси. Включение более высоких концентраций тикагрелора во влажный гранулят обеспечивает содержание в таблетке более высоких уровней вспомогательных средств, обеспечивающих распадаемость, за счет чего обеспечивается улучшение времени распада.

В дополнительном варианте осуществления способ влажного гранулирования предусматривает влажное гранулирование смеси, содержащей тикагрелор в количестве не более приблизительно 70% по весу сухих ингредиентов в смеси. В еще одном дополнительном варианте осуществления способ влажного гранулирования предусматривает влажное гранулирование смеси, содержащей тикагрелор в количестве от приблизительно 35 до приблизительно 70% по весу сухих ингредиентов в смеси. Неожиданно было обнаружено, что влажное гранулирование тикагрелора облегчается посредством снижения уровня тикагрелора, присутствующего в смеси для гранулирования. Не вдаваясь в теорию, полагают, что множество трудностей в изготовлении, и особенно стадия влажного гранулирования, возникают вследствие клейкости и/или способности к прилипанию тикагрелора. Этому можно противодействовать посредством снижения уровня тикагрелора в смеси для гранулирования и/или посредством повышения относительного количества средства, предотвращающего слеживание, присутствующего в смеси для гранулирования.

Таким образом, в дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, например, таком, в котором таблетку получают посредством способа влажного гранулирования, предусматривающего влажное гранулирование смеси, содержащей тикагрелор в количестве не более приблизительно 70% по весу сухих ингредиентов в смеси, смесь, применяемая в способе влажного гранулирования, содержит средство, предотвращающее слеживание, в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 1% по весу сухих ингредиентов в смеси.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, полученной посредством влажного гранулирования с высоким усилием сдвига. В еще одном дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, полученной посредством двухшнекового способа влажного гранулирования.

Влажное гранулирование с высоким усилием сдвига представляет собой способ, который предусматривает интенсивное сухое смешивание первичных порошков и последующее добавление жидкости для гранулирования, которая приводит в результате к образованию гранул. Жидкость для гранулирования содержит летучий растворитель (обычно воду) и может также содержать связующее; обеспечивающее слипание частиц (связующие можно также добавлять в сухом виде в качестве порошков к основной массе состава, подлежащего гранулированию). Гранулы обладают основными преимуществами по сравнению с порошками, из которых они состоят, с точки зрения улучшенных свойств сыпучести, уменьшенного риска расслоения, увеличенной однородности. (Информация взята из Aulton ME, *Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design*, 2nd Edition, 2002, Churchill Livingstone).

В одном варианте осуществления гранулированный продукт, полученный посредством способа

влажного гранулирования, описанного в данном документе, содержит гранулы, характеризующиеся значением $D(v, 0,9)$, составляющим менее приблизительно 1600 мкм. В предпочтительном варианте осуществления значение $D(v, 0,9)$ составляет менее приблизительно 1200 мкм. В другом варианте осуществления гранулированный продукт, полученный посредством способа влажного гранулирования, описанного в данном документе, содержит гранулы, характеризующиеся значением $D(v, 0,1)$, составляющим менее приблизительно 10 мкм. Распределение частиц по размеру в гранулах, полученных посредством способа гранулирования, можно определить с применением методик, которые известны специалисту в данной области техники.

Конкретные методики, которые можно упомянуть в связи с этим, включают методики лазерной дифракции.

В одном варианте осуществления, упомянутом в данном документе выше, после завершения стадии влажного гранулирования продукт стадии гранулирования можно смешивать со вторым количеством по меньшей мере одного средства, предотвращающего слеживание (в дополнение к любому средству, предотвращающему слеживание, которое может присутствовать в грануляте), после завершения. Данное внегранулярное средство, предотвращающее слеживание, может быть таким же, как указанное средство, предотвращающее слеживание, в грануляте, или отличным от него. В качестве альтернативы, продукт стадии гранулирования можно смешивать с веществом, способствующим скольжению. В одном варианте осуществления второе количество средства, предотвращающего слеживание, или вещества, способствующего скольжению (т.е. внегранулярного средства, предотвращающего слеживание, или вещества, способствующего скольжению), присутствует в количестве от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,6% по весу таблетки. Преимущественно было обнаружено, что присутствие внегранулярного средства, предотвращающего слеживание, или вещества, способствующего скольжению, улучшает сыпучесть смеси во время таблетирования без существенного влияния на время распада, в частности, в случае присутствия в количестве по меньшей мере 0,3% по весу таблетки. Следовательно, в другом варианте осуществления второе количество средства, предотвращающего слеживание, или вещества, способствующего скольжению (т.е. внегранулярного средства, предотвращающего слеживание, или вещества, способствующего скольжению), присутствует в количестве от приблизительно 0,3 до приблизительно 0,6% по весу таблетки.

В другом варианте осуществления второго аспекта настоящего изобретения таблетка может быть получена посредством способа, предусматривающего влажное гранулирование тикагрелора, средства, предотвращающего слеживание, и связующего. Вещества, которые могут быть подходящими для применения в качестве связующих, включают гидроксипропилцеллюлозу, альгиновую кислоту, карбоксиметилцеллюлозу натрия, коповидон и метилцеллюлозу или их смесь. Особенно предпочтительным связующим является гидроксипропилцеллюлоза.

В одном варианте осуществления связующее присутствует в смеси для влажного гранулирования в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 2 до приблизительно 6% по весу сухих ингредиентов в смеси. Однако было обнаружено, что увеличение количества связующего, применяемого на стадии гранулирования (например, влажного гранулирования), сокращает время распада таблетки по настоящему изобретению. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления связующее присутствует в смеси для влажного гранулирования в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 6% по весу сухих ингредиентов в смеси. В дополнительном варианте осуществления связующее присутствует в смеси для влажного гранулирования в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 4 до приблизительно 5% по весу сухих ингредиентов в смеси.

Форма, в которой поставляют тикагрелор для стадии гранулирования, также влияет на время распада таблетки по настоящему изобретению. Тикагрелор существует в аморфной форме и в четырех различных, по сути, кристаллических формах (см. Международную заявку на патент № PCT/SE 01/01239 (публикация №WO 01/92262)). В одном варианте осуществления любого из первого или второго аспектов настоящее изобретение относится к таблетке, определенной в данном документе выше, в которой тикагрелор находится в кристаллической форме.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, в которой тикагрелор в основном присутствует в форме полиморфа II. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, в которой тикагрелор в основном присутствует в форме полиморфа III. Путем применения термина "в основном присутствующий" в данном контексте, подразумевают, что тикагрелор представлен в форме, которая преимущественно является таковой указанного полиморфа, например, по меньшей мере 80% по весу тикагрелора находится в форме указанного полиморфа. Более предпочтительно, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% (например, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%) по весу тикагрелора находится в форме указанного полиморфа (например, либо полиморфа II, либо полиморфа III).

Размер частиц тикагрелора перед его включением в таблетку по настоящему изобретению может также влиять на время распада таблетки. Было обнаружено, что таблетки, полученные с применением тикагрелора, характеризующегося диапазоном размеров частиц, обладают требуемыми свойствами рас-

падаемости. В одном варианте осуществления тикагрелор характеризуется распределением частиц по размеру $D(v, 0,9)$, составляющим от приблизительно 5 мкм до приблизительно 50 мкм. В дополнительном варианте осуществления тикагрелор характеризуется распределением частиц по размеру $D(v, 0,9)$, составляющим от приблизительно 5 мкм до приблизительно 40 мкм. В более предпочтительном варианте осуществления тикагрелор характеризуется распределением частиц по размеру $D(v, 0,9)$, составляющим от приблизительно 10 мкм до приблизительно 30 мкм.

Желательно, чтобы физические свойства данных композиций являлись стабильными при хранении, поскольку изменения, например, в значениях времени распада, скорости растворения или прочности таблетки на раздавливание среди прочих могут влиять на эксплуатационные характеристики продукта. Возможно, что снижения скорости растворения при хранении в условиях испытания стабильности согласно Международному совету по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH), применяемых для определения срока годности продукта, могут снизить биодоступность тикагрелора. Физическое свойство стабильности можно измерить посредством методик USP для тестирования времени распада и растворения, обсуждаемых в другом месте в данном документе.

В третьем аспекте настоящего изобретения предусматривается способ получения таблетки согласно первому и второму аспектам настоящего изобретения.

Указанный способ предусматривает смешивание вместе тикагрелора и по меньшей мере одного средства, предотвращающего слеживание, наряду с жидкостью или в жидкости с получением таким образом влажного гранулята. В предпочтительном варианте осуществления смесь влажного гранулята смешивают посредством мешалки с высоким усилием сдвига. В еще одном дополнительном варианте осуществления смесь влажного гранулята обрабатывают с применением двухшнекового гранулятора. В другом варианте осуществления жидкость, применяемая в способе влажного гранулирования, представляет собой воду.

Смесь влажного гранулята может дополнительно содержать наполнитель и связующее. В одном варианте осуществления наполнитель представляет собой маннит. В дополнительном варианте осуществления связующее представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

В одном варианте осуществления третьего аспекта настоящего изобретения способ получения таблетки предусматривает обеспечение смеси для влажного гранулирования, содержащей тикагрелор в количестве от приблизительно 35 до приблизительно 70% по весу сухих ингредиентов в смеси и средство, предотвращающее слеживание, в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 1% по весу сухих ингредиентов в смеси.

В дополнительном варианте осуществления в дополнение к содержанию тикагрелора и средства, предотвращающего слеживание, при значениях относительного содержания, указанных непосредственно выше, смесь, применяемая в способе, дополнительно содержит наполнитель в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 25% до приблизительно 60% по весу сухих ингредиентов в смеси; и/или связующее в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 6% по весу сухих ингредиентов в смеси.

В каждом из вариантов осуществления, описанных в данном документе по отношению к третьему аспекту настоящего изобретения, указанный способ может дополнительно включать следующие стадии:

- (I) высушивание смеси влажного гранулята,
- (II) добавление одного или нескольких вспомогательных средств к высушенным гранулятам, а затем
- (III) формование смеси в таблетки.

Процесс высушивания на стадии (I), указанной выше, может предусматривать любой традиционный способ высушивания, и в предпочтительном варианте осуществления он предусматривает высушивание в псевдоожиженном слое с температурой воздуха на впуске, составляющей приблизительно 50°C. Гранулированный продукт, полученный посредством этого, можно дополнительно измельчать с целью получения гранулятов с требуемым распределением частиц по размеру. Мельничное сито можно дополнительно использовать для достижения этого. В одном варианте осуществления высушенные гранулы измельчают с получением распределения частиц по размеру, в котором $D(v, 0,9)$ составляет менее приблизительно 1600 мкм. Распределение частиц по размеру можно определить с применением методик, известных специалистам в данной области техники, например, способа лазерной дифракции, описанного в данном документе.

Процессу высушивания на стадии (I) может предшествовать стадия влажного измельчения с целью удаления любых больших комков, которые могут присутствовать во влажном грануляте, и за счет этого обеспечивается облегчение процесса высушивания.

Смесь, содержащую грануляты и одно или несколько вспомогательных средств, можно формовать в таблетки с применением любого традиционного таблеточного пресса. В одном варианте осуществления таблетки прессуют с применением интенсивности прессования, составляющей от 6 кН до 15 кН (например, от 7,9 кН до 13,1 кН).

В дополнительном варианте осуществления одно или несколько вспомогательных средств, введенных на стадии (II), описанной выше, включают по меньшей мере одно вспомогательное средство, обес-

печивающее распадаемость, определенное в данном документе выше, второе количество средства, предотвращающего слеживание, определенного в данном документе выше, и/или смазывающее вещество, определенное в данном документе выше.

Предпочтения и варианты для данного аспекта, признака или параметра настоящего изобретения следует, если в контексте не указано иное, считать раскрытыми в сочетании с любыми и всеми предпочтениями и вариантами для всех других аспектов, признаков и параметров настоящего изобретения. Например, любое из вспомогательных средств, обеспечивающих распадаемость, упомянутых в данном документе, можно применять в комбинации с любым из связующих, средств, предотвращающих слеживание, и/или смазывающих веществ, упомянутых в данном документе. Кроме того, указанные компоненты могут присутствовать в таблетках по настоящему изобретению при любом из значений относительного содержания, упомянутых в данном документе, или в любой комбинации указанных значений относительного содержания.

Тикагрелор в таблетках по настоящему изобретению выступает в роли антагонистов рецептора P_{2T} ($P_{2Y_{ADP}}$ или $P_{2T_{AC}}$). Соответственно таблетки по настоящему изобретению являются пригодными в терапии. В частности, таблетки по настоящему изобретению предназначены для применения в лечении или профилактике артериальных тромботических осложнений у пациентов с заболеванием коронарной артерии, цереброваскулярным заболеванием или заболеванием периферических сосудов. Артериальные тромботические осложнения могут включать нестабильную стенокардию, первичные артериальные тромботические осложнения при атеросклерозе, такие как тромботический или эмболический инсульт, транзиторные ишемические приступы, заболевание периферических сосудов, инфаркт миокарда с тромбозом или без него, артериальные осложнения вследствие процедур при коронарной болезни, таких как ангиопластика, в том числе коронарная ангиопластика (PTCA), эндартерэктомия, установка стента, хирургическое вмешательство по установке коронарного и другого сосудистого трансплантата, тромботические осложнения при хирургическом или механическом повреждении, такие как сохранение ткани после травмы при случайной или хирургической травме, реконструктивная хирургия, включающая кожные и мышечные лоскуты, состояния с вовлечением диффузного тромботического/тромбоцитарного компонента, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, тромботические осложнения при септицемии, респираторный дистресс-синдром у взрослых, антифосфолипидный синдром, гепарин-индуцированная тромбоцитопения и предэкламписия/экламписия, или венозный тромбоз, такой как тромбоз глубоких вен, веноокклюзионная болезнь, гематологические состояния, такие как миелопролиферативное заболевание, включая тромбоцитемию, серповидно-клеточную анемию; или в предотвращении активации тромбоцитов, индуцированной механическим путем *in vivo*, такой как сердечно-легочное шунтирование и экстракорпоральная мембранная оксигенация (предупреждение микротромбоэмболии), активации тромбоцитов, индуцированной механическим путем *in vitro*, такой как применение для хранения препаратов крови, например тромбоцитарной массы, или окклюзия шунта, как, например, при гемодиализе и плазмаферезе, тромбоз вследствие сосудистого повреждения/воспаления, такого как васкулит, артрит, гломерулонефрит, воспалительное заболевание кишечника и отторжение трансплантируемого органа, такие состояния, как мигрень, феномен Рейно, состояния, при которых тромбоциты могут способствовать основному процессу воспалительного заболевания в стенке сосуда, такого как образование атеросклеротических бляшек/прогрессирование, стеноз/рестеноз и в других воспалительных состояниях, таких как астма, в которых тромбоциты и тромбоцитарные факторы вовлечены в процесс иммунологического заболевания. Дополнительные показания включают лечение расстройств со стороны ЦНС и предупреждение роста и распространения опухолей.

Таблетки согласно первому и второму аспектам настоящего изобретения могут являться особенно пригодными в лечении или предупреждении атеротромботических явлений у пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием. В одном варианте осуществления пациент страдает острым коронарным синдромом и/или у него в анамнезе имеется случай инфаркта миокарда. Таким образом, в соответствии с четвертым аспектом настоящего изобретения предусматривается способ лечения или предупреждения атеротромботических явлений у пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием, при этом способ предусматривает введение таблетки в соответствии с первым или вторым аспектами настоящего изобретения пациенту, страдающему таким нарушением или подверженному его развитию.

В соответствии с пятым аспектом в настоящем изобретении предусматривается применение композиции, содержащей

(1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил}амино}-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол и

по меньшей мере одно вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость,

в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении или предупреждении атеротромботических явлений у пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием, где лекарственный препарат находится в форме таблеток в соответствии с первым или вторым аспектами настоящего изобретения.

Конкретные атеротромботические явления, которые можно упомянуть в связи с этим, включают атеротромботические явления, выбранные из группы, состоящей из смерти по причине сердечно-

сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта (например, ишемического инсульта) и заболевания периферических артерий. Таблетки по настоящему изобретению могут также являться пригодными в лечении или предупреждении атеротромботических явлений у пациентов с диабетом.

Тикагрелор также способен снижать скорость тромбоза стента у пациента, которому установили стент для лечения острого коронарного синдрома. Таким образом, в соответствии с шестым аспектом настоящего изобретения предусматривается способ лечения или предупреждения тромбоза стента у пациента, которому установили стент для лечения острого коронарного синдрома, при этом способ предусматривает введение таблетки в соответствии с первым или вторым аспектами настоящего изобретения указанному пациенту.

В соответствии с седьмым аспектом в настоящем изобретении предусматривается применение композиции, содержащей

(1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил}амино}-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол и

по меньшей мере одно вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость,

в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении или предупреждении тромбоза стента, где лекарственный препарат находится в форме таблетки в соответствии с первым или вторым аспектами настоящего изобретения. В предпочтительном варианте осуществления пациент представляет собой пациента, которому установили стент для лечения острого коронарного синдрома.

Способы и пути применения согласно четвертому - седьмому аспектам настоящего изобретения являются особенно пригодными в обеспечении введения тикагрелора пациентам, которые имеют сложность при глотании традиционных составов для перорального введения (например, пациентам, страдающим дисфагией). Такие пациенты включают пожилых пациентов. Другие пациенты, которые могут извлечь пользу от получения таблеток по настоящему изобретению, включают пациентов, которые ранее перенесли инфаркт миокарда или инсульт.

Под термином "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" (и их грамматическими вариантами) подразумевают, что тяжесть состояния субъекта уменьшена, по меньшей мере частично улучшена или ослаблена, и/или что достигнуто некоторое ослабление, смягчение и/или уменьшение по меньшей мере одного клинического симптома, и/или имеется задержание прогрессирования заболевания или нарушения.

Под термином "предупреждать", "осуществление предупреждения" или "предупреждение" (и их грамматическими вариантами) подразумевают, что вероятность того, что пациент будет страдать состоянием снижена, по меньшей мере частично снижена или предотвращена, и/или что достигнута некоторая профилактика или подавление по меньшей мере одного клинического симптома, и/или имеется задержание проявления заболевания или нарушения.

"Субъект, нуждающийся" в способах по настоящему изобретению, может представлять собой субъекта, у которого известно наличие острого коронарного синдрома или предполагается, что он страдает им.

Блистерные упаковки

Блистерная упаковка выдавливаемого типа известна из уровня техники, и обеспечивает простой способ упаковки таблеток и капсул таким образом, который позволяет пациентам высвобождать каждую таблетку или капсулу в момент надобности. Однако было обнаружено, что действие выдавливания, связанное с данным типом упаковки, прикладывает усилие в отношении таблеток и капсул, содержащихся в ней, которое может привести к недопустимым уровням разрушения. Это особенно касается таблеток, характеризующихся относительно низкой прочностью на раздавливание, например, таблеток согласно первому и второму аспектам настоящего изобретения.

Авторы настоящего изобретения разработали новую форму упаковки, которая позволяет преодолеть некоторые из этих недостатков.

Таким образом, в восьмом аспекте настоящего изобретения предусматривается блистерная упаковка, которая является подходящей для применения с фармацевтическими составами, в частности таблетками и капсулами. Блистерная упаковка содержит ячеистый основной лист, с которым связан покрывающий лист, ячеистый основной лист также содержит одну или несколько ячеек. В ячеистом основном листе и покрывающем листе присутствует насечка, так что блистерная упаковка выполнена с возможностью разрыва по насечке для открытия одной из ячеек. Такая блистерная упаковка упоминается далее в данном документе как "упаковка по настоящему изобретению".

Варианты осуществления упаковки по настоящему изобретению показаны на фигурах 1А, 1В, 2А, 2В, 3А и 3В. Упаковка по настоящему изобретению предназначена для обеспечения формы хранения, которая легко открывается пациентами, в частности пожилыми или слабыми. Упаковка также предполагает пригодность для таблеток, которые являются хрупкими (например, таблеток, характеризующихся высокой истираемостью). Упаковка открывается путем разрывающего действия, которое служит для открытия содержимого одной из ячеек в блистерной упаковке и за счет этого обеспечивается высвобождение таблетки или капсулы, содержащихся в ячейке. Таблетки и капсулы могут быть упакованы по отдельности в каждой ячейке.

Упаковка по настоящему изобретению содержит лист, содержащий ячеистый основной лист 10, с

которым связан покрывающий лист 11, при этом присутствует одна или несколько ячеек между ячейстым основным листом и покрывающим листом. Блистерная упаковка 20 имеет наружный край 21, который содержит одну или несколько насечек 22. Данные насечки 22, которые можно также называть "прорезами для разрыва", являются насечками как в ячейстом основном листе 10, так и в покрывающем листе 11. Насечки функционируют для обеспечения места разрыва на краю блистерной упаковки, таким образом блистерная упаковка выполнена с возможностью разрыва. При разрыве по насечке разрывающее действие открывает одну из ячеек 23 с целью открытия ее содержимого. Как правило, каждая ячейка содержит одну таблетку или капсулу 12.

Пользователь может разрывать блистерную упаковку путем захватывания частей блистерной упаковки, которые расположены с обеих сторон 24, 25 насечки, а затем оттягивания данных частей друг от друга. Действие оттягивания данных участков друг от друга вызывает возникновение разрыва по насечке. Следовательно, в одном варианте осуществления насечка разделяет два участка на краю блистерной упаковки, которые выполнены с возможностью захвата и оттягивания друг от друга для разрыва ячейстого основного листа и покрывающего листа.

В одном варианте осуществления насечка 22 (или прорез для разрыва) расположена смежно с одной из ячеек 23. Путем расположения насечки 22 смежно с одной из ячеек 23, разрыв, инициированный по насечке, более вероятно будет следовать по пути, который пересекает одну из ячеек, и за счет этого обеспечивает ее открытие.

В дополнительном варианте осуществления блистерная упаковка содержит множество указанных насечек 22 на наружном крае 21. В таких случаях более, чем одна насечка может быть связана с каждой ячейкой в блистере, за счет этого обеспечивая множество точек, в которых пользователь может инициировать разрыв упаковки. Под применением фразы "связанный с" подразумевают, что насечка находится в непосредственной близости от ячейки, или она расположена так, чтобы разрыв, инициированный по этой насечке, следовал по пути разрыва, который пересекает ячейку. В одном варианте осуществления насечка 22 расположена смежно с ячейкой 23. Предпочтительно, блистерная упаковка содержит одну насечку 22, связанную с каждой ячейкой 23. Таким образом, в дополнительном варианте осуществления блистерная упаковка содержит по меньшей мере одну насечку 22, расположенную смежно с каждой ячейкой 23.

В предпочтительном варианте осуществления блистерная упаковка 20 содержит множество ячеек, например, от 4 до 24 ячеек (например, от 6 до 14 ячеек). В конкретном варианте осуществления блистерная упаковка содержит 8 или 10 ячеек.

В вариантах осуществления, в которых блистерная упаковка содержит множество ячеек, блистерная упаковка содержит множество указанных насечек 22. Предпочтительно количество насечек равняется количеству ячеек, и блистерная упаковка содержит одну насечку 22, связанную с (например, расположенную смежно с) каждой ячейкой 23.

Насечка может иметь любую форму, конфигурацию или размер, подходящие для облегчения разрыва блистерной упаковки способом, описанным в данном документе. В одном варианте осуществления насечка представляет собой щель 31 или разрез 32.

Термин "щель" относится к врезанию в наружный край блистерной упаковки, где материал был удален из основного и покрывающего листов с образованием насечки. Щель может иметь любую подходящую форму, которая облегчает инициацию разрыва по насечке, когда участки края блистерной упаковки, расположенные с обеих сторон насечки, оттягивают друг от друга. Как правило, это достигается за счет обеспечения того, что щель содержит точку перегиба 33 (т.е. форму особой точки), в которой может быть инициирован разрыв. В одном варианте осуществления щель 31 является треугольной. В другом варианте осуществления края щели являются вогнутыми внутрь (т.е. в щель), таким образом придавая форму, подобную точке перегиба астроида. Путем применения щели с изогнутыми краями увеличивается площадь основного и покрывающего листов, которую может захватывать пользователь.

Термин "разрез" относится к линейному или изогнутому разрезу, проходящему внутрь от наружного края ячейстого основного листа 20. Если щель находится в форме разреза 32, при образовании щели удаляется небольшая часть блистерной упаковки или вообще не удаляется, и это также увеличивает площадь основного и покрывающего листов, которую может захватывать пользователь. Самый внутренний конец разреза (т.е. конец разреза, который не лежит на наружном крае блистерной упаковки) представляет собой точку перегиба.

Насечка должна быть достаточно небольшой, для того чтобы избежать нарушения герметичности вокруг ячеек перед разрывом. Как правило, минимальное расстояние между ячейкой 23 и ближайшей насечкой 22 (или краем блистерной упаковки) должно составлять по меньшей мере 3 мм.

Как правило, точка перегиба 33 насечки (например, где насечка представляет собой щель или разрез) является самой внутренней точкой, и следовательно точкой насечки, которая является ближайшей к любой данной ячейке 23. Таким образом, в дополнительном варианте осуществления самая внутренняя часть 33 насечки находится по меньшей мере в 3 мм от ближайшей ячейки 23.

Насечка 22 также должна иметь достаточный размер, чтобы она могла инициировать разрыв блистерной упаковки при приложении силы разрыва. Как правило, насечка должна проходить внутрь от наружного края 21 на расстояние по меньшей мере приблизительно 1 мм и предпочтительно по меньшей

мере приблизительно 2 мм.

Как ячеистый основной лист 10, так и покрывающий лист 11 должны быть образованы из материала (например, множество материалов в форме многослойного листа), который может быть разорван пользователем при приложении достаточной силы разрыва, ячеистый основной лист и покрывающий лист должны также быть достаточно износостойкими для сведения к минимуму риска нарушения целостности упаковки до разрыва пользователем.

В одном варианте осуществления ячеистый основной лист 10 содержит алюминиевый слой или полимерный слой. Предпочтительно ячеистый основной лист 10 содержит алюминиевый слой. В вариантах осуществления, в которых ячеистый основной лист содержит алюминиевый слой, указанный алюминиевый слой может иметь толщину от приблизительно 30 до приблизительно 60 мкм, предпочтительно приблизительно 45 мкм.

В альтернативном варианте осуществления ячеистый основной лист 10 не содержит алюминиевого слоя. В таких альтернативных вариантах осуществления ячеистый основной лист содержит по меньшей мере один слой, образованный из полимера, такого как поливинилхлорид (PVC), полипропилен, сложный полиэфир (например, PET) или полиамид.

В другом варианте осуществления ячеистый основной лист 10 содержит множество слоев. Например, один из указанного множества слоев может представлять собой алюминиевый слой, описанный выше. Другие материалы, которые можно применять в таких многослойных листах, включают полимеры, такие как поливинилхлорид (PVC), полипропилен, сложный полиэфир (например, PET) и полиамид. Другие материалы, которые можно применять в ячеистом основном листе, содержащем множество слоев, включают герметизирующее средство. Как правило, герметизирующее средство образует самый внутренний слой, который следовательно может вступать в контакт с содержимым ячеек. Еще одни дополнительные материалы, которые можно применять, включают покрытия, например, поливинилиденхлорид (PVDC). Такие материалы могут обеспечить преимущества в снижении проницаемости блистерной упаковки для газа и влаги. Это является особенно важным для таблеток в соответствии с первым и вторым аспектами настоящего изобретения, поскольку такие таблетки характеризуются относительно высокой гигроскопичностью.

В вариантах осуществления, в которых ячеистый основной лист 10 содержит множество слоев, ячеистый основной лист может иметь толщину от приблизительно 100 до приблизительно 200 мкм.

В дополнительном варианте осуществления ячеистый основной лист 10 содержит алюминиевый слой, слой PVC и полиамидный слой (или состоит, по сути, из них). В примере согласно такому варианту осуществления слой PVC является самым внутренним слоем, а полиамидный слой является самым наружным слоем. Клеевые слои могут также присутствовать в таких вариантах осуществления между алюминиевым, PVC и полиамидными слоями для склеивания их вместе. Один или несколько слоев лака могут также присутствовать на ячеистом основном листе. Слои лака можно применять для содействия образованию теплоизоляции между ячеистым основным листом и покрывающим листом. В дополнительном примере указанного ячеистого основного листа ячеистый основной лист 10 имеет толщину от приблизительно 100 до приблизительно 200 мкм.

В одном варианте осуществления покрывающий лист 11 содержит алюминиевый слой. В вариантах осуществления, в которых покрывающий лист содержит алюминиевый слой, указанный алюминиевый слой может иметь толщину от приблизительно 10 до приблизительно 30 мкм, предпочтительно приблизительно 20 мкм.

В другом варианте осуществления покрывающий лист 11 содержит множество слоев. Например, один из указанного множества слоев может представлять собой алюминиевый слой, описанный выше. Другие материалы, которые можно применять в таких многослойных листах, включают полимеры, такие как поливинилхлорид (PVC), полипропилен, сложный полиэфир (например, PET) и полиамид. Другие материалы, которые можно применять в этом отношении представляют собой бумагу. Применение бумаги в качестве самого верхнего слоя облегчает печать чернилами на блистерной упаковке. Один или несколько слоев лака могут также присутствовать в покрывающем листе. Слои лака можно применять для содействия образованию теплоизоляции между ячеистым основным листом и покрывающим листом.

В вариантах осуществления, в которых покрывающий лист 11 содержит множество слоев, покрывающий лист может иметь толщину от приблизительно 15 мкм до приблизительно 60 мкм.

В дополнительном варианте осуществления покрывающий лист 11 содержит алюминиевый слой, слой PVC и полиамидный слой (или состоит, по сути, из них). В примере согласно такому варианту осуществления слой лака является самым внутренним слоем. В дополнительном примере указанного покрывающего листа покрывающий лист имеет толщину от приблизительно 15 мкм до приблизительно 60 мкм, например от приблизительно 15 мкм до приблизительно 45 мкм. Печать можно дополнительно наносить на самую наружную поверхность покрывающего листа.

В вариантах осуществления, в которых блистерная упаковка содержит множество ячеек, упаковка может быть обеспечена в форме, в которой одну или несколько таких ячеек можно отделять от других без нарушения герметичности любой из ячеек. Это можно обеспечить посредством применения перфорированной области 26 блистерной упаковки, которая облегчает отделение пользователем одной или

нескольких ячеек от оставшихся. Перфорированная область 26 должна образовывать путь разрыва, который проходит между двумя указанными ячейками, так, чтобы разрыв блистерной упаковки, инициированный на одном конце перфорированной области приводил к разрыву вдоль перфората. Данный путь разрыва отличается от такового, связанного с любой из насечек, упомянутых в данном документе выше, поскольку он не облегчает образование разрыва, который пересекает одну или несколько ячеек.

Таким образом, в еще одном дополнительном варианте осуществления блистерная упаковка содержит по меньшей мере две ячейки и дополнительно содержит перфорированную область, которая образует путь разрыва, проходящий между двумя из указанных ячеек.

Как указано выше, блистерные упаковки по настоящему изобретению можно применять по отношению к любой таблетке, капсуле или другому подходящему фармацевтическому составу 27. Однако блистерные упаковки согласно восьмому аспекту настоящего изобретения являются особенно подходящими для применения в хранении таблеток 27 согласно первому или второму аспектам настоящего изобретения. Таким образом, в одном варианте осуществления блистерная упаковка 20 по настоящему изобретению содержит одну или несколько таблеток или капсул 27. В дополнительном варианте осуществления блистерная упаковка по настоящему изобретению содержит одну или несколько таблеток в соответствии с первым или вторым аспектами настоящего изобретения.

Блистерные упаковки без насечек в наружном крае можно изготавливать посредством способов, известных специалистам в данной области техники. Основные способы, которые применяют для образования блистерных упаковок, представляют собой способы горячего формования и способы холодного формования.

Блистерные упаковки, полученные посредством горячего формования, содержат формовочную пленку из (обычно) прозрачного полимера, как правило, на основе PVC. Ячейки блистера получают посредством нагревания пленки для ее размягчения, а затем "проталкивают" пленку в ячейки на стальном инструменте, как правило, с использованием сжатого воздуха.

Блистерные упаковки, полученные посредством холодного формования, делают из формовочной фольги, представляющей собой алюминиевую фольгу (основной лист). Ячейки получают посредством надавливания стального инструмента на фольгу. Для образования ячеек в блистерных упаковках, полученных посредством холодного формования, тепло не применяют.

Для обоих типов блистерных упаковок алюминиевую покрывающую фольгу припаивают к формовочной фольге посредством применения тепла в станции запайки.

Подходящие материалы и способы изготовления блистерных упаковок раскрыты в Pilchik R., Pharmaceutical Blister Packaging, Part I (Rationale and Materials), Pharmaceutical Technology NOVEMBER 2000, 668.

Введение насечки в наружный край блистерных упаковок по настоящему изобретению можно легко достичь посредством применения перфорирующего или режущего инструмента. После спаивания формовочной пленки/фольги (т.е. основного листа) и покрывающей фольги отдельные блистерные упаковки (или блистерные листы) пробивают острыми перфорирующими инструментами. На данной стадии способа наружному краю блистерных упаковок можно придавать форму, и можно добавлять перфорирования во внутренних областях блистерных упаковок между ячейками. Перфорирование представляет собой стандартную методику, которую, как правило, применяют в качестве последней стадии на блистерном оборудовании, таким образом введение одной или нескольких насечек в наружный край блистерных упаковок может быть достигнуто с очень низкой стоимостью.

Термин "приблизительно", применяемый в данном документе в контексте измеряемой величины, такой как количество вспомогательного средства, время, температура и т.п., относится к колебаниям 20, 10, 5, 1, 0,5 или даже 0,1% от указанного количества, если не указано иное.

Графические материалы

На фиг. 1А и 1В показаны виды в разрезе блистерной упаковки. Таблетки показаны в блистерной упаковке на фиг. 1В.

На фиг. 2А и 2В показаны виды сверху одного блистера. Таблетка показана в блистере на фиг. 2В.

На фиг. 3А показан вид сверху части блистерной упаковки с щелью. На фиг. 3В показан вид сверху части блистерной упаковки с разрезом.

На фиг. 4 показаны данные FBRM гранул тикагрелора.

На фиг. 5 показаны данные FBRM для гранул F-Melt.

На фиг. 6 показаны данные FBRM и растворения партий тикагрелора до хранения.

На фиг. 7 показаны данные FBRM и растворения партий тикагрелора после хранения при 40°C, 75% RH.

На фиг. 8 показано растворение диспергирующихся в полости рта и покрытых пленкой таблеток, содержащих 90 мг тикагрелора, вводимых в клиническом исследовании А, в 0,2% (вес./об.) Tween 80, средние значения (n=6). Планки погрешностей представляют минимальные и максимальные значения.

На фиг. 9 показана фотография блистерной упаковки выдавливаемого типа, которую модифицировали для включения треугольных насечек (в виде прорезов для разрыва).

Аналитические способы

В примерах, описанных ниже, различные параметры измеряли в соответствии со следующими ана-

литическими способами.

Истираемость измеряли в соответствии со способом, изложенным в фармакопейной статье 1216 USP (Tablet Friability).

Прочность на раздавливание измеряли в соответствии со способом, изложенным в фармакопейной статье 1217 USP и PhEur 2.9.8 (Resistance to Crushing of Tablets).

Время распада измеряли в соответствии со способом, изложенным в фармакопейной статье 701 USP (Disintegration).

Время растворения измеряли в соответствии со способом, изложенным в фармакопейной статье 711 USP (Dissolution).

Значения распределения частиц по размеру для тикагрелора в состоянии, полученном от поставщиков, и для гранулятов, применяемых в способах таблетирования, измеряли с применением способа лазерной дифракции (во "влажных" и "сухих" условиях). При влажных способах частицы лекарственного средства суспендировали в подходящей суспендирующей жидкости (например, 0,5% об./об. сорбитана триолеата в циклогексане) и посредством лазерной дифракции проводили анализ размера частиц суспензии с применением Malvern Mastersizer 2000. При сухих способах измерения распределения частиц по размеру (как правило, для гранул) осуществляли посредством лазерной дифракции с применением сухого материала, т.е. без помощи суспендирующей жидкости. Если не указано иное, измерения размера частицы осуществляли при стандартных условиях измерения, подходящих для данной методики.

Анализы измерения отражения сфокусированного луча (FBRM) проводили в исследованиях растворения. Методика FBRM предусматривает вставку датчика непосредственно в технологический поток под углом для обеспечения того, чтобы частицы могли легко проходить через отверстие датчика, где происходит измерение. Лазерный луч пропускают через трубку датчика через комбинацию оптических элементов и фокусируют в узкое пятно луча на сапфировом окне. Оптические элементы вращаются с фиксированной скоростью (как правило 2 м/с), что в результате приводит к быстрому перемещению пятна луча по частицам, когда они проходят мимо окна. По мере того как сфокусированный луч проходит по системе частиц, отдельные частицы или структуры частиц будут отражать лазерное излучение обратно к детектору. Данные отдельные импульсы отраженного света выявляют, подсчитывают и длительность каждого импульса умножают на скорость сканирования для расчета расстояния для каждой частицы. Данное расстояние определяется как длина хорды, фундаментальное измерение частицы, связанное с размером частицы, и можно определять точное и высокочувствительное распределение длины хорды в режиме реального времени, таким образом отслеживая, как размер и количество частиц изменяется с течением времени. При измерениях диаметр датчика составлял примерно 6 мм и на конце датчика имелось сапфировое окно. Время интеграции устанавливали на 5 с. Прибор устанавливали в "грубый" режим, а скорость сканирования фокального пятна на 2 м/с. Датчик помещали на 2 см выше лопасти.

Настоящее изобретение может быть проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

В данных примерах F-melt типа М и F-melt типа С (также упоминаемый в данном документе как "F-melt" в примерах) поставлялись Fuji Chemicals, Ludiflash поставлялся BASF, а GalenIQ (степени 721) поставлялся Beneo-Palatinit, маннит поставлялся Roquette, кросповидон (Kollidon CL-SF и Kollidon CL-F) поставлялся BASF. Стеарилфумарат натрия поставлялся JRS Pharma, гидроксипропилцеллюлоза поставлялась Ashland, коллоидный безводный диоксид кремния поставлялся Cabot GmbH.

Пример 1. Оценка таблеток, полученных посредством прямого прессования.

Четыре партии по 500 г таблеток, полученных посредством прямого прессования (DC), получали с применением составов композиций, подробно описанных в табл. 1.

Таблица 1

Составы партий таблеток, полученных посредством прямого прессования

Компонент	Партия			
	1	2	3	4
Тикагрелор	15,0	15,0	15,0	15,0
F-MELT, типа М	71,0	---	---	---
F-MELT, типа С	10,0	---	---	---
Ludiflash	---	81,0	---	---
GalenIQ	---	---	81,0	75,0
Кросповидон	---	---	---	7,0

Коллоидный безводный диоксид кремния	1,0	1,0	1,0	1,0
Стеарилфумарат натрия	3,0	3,0	3,0	3,0
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0

Все значения представлены в весовых процентах.

Первые три партии различались в применении вспомогательного средства, обеспечивающего быструю распадаемость в полости рта. Применяли F-MELT типа М и С, Ludiflash или GalenIQ. Коллоидный безводный диоксид кремния добавляли для преодоления клеящей и связующей природы тикагрелора. В качестве смазывающего вещества включали стеарилфумарат натрия. Было показано, что состав, содержащий GalenIQ, характеризуется длительным временем распада, по этой причине проводили четвертый эксперимент с использованием композиции, содержащей GalenIQ и 7% разрыхлителя, представляющего собой кросповидон.

Основным наблюдением во время прессования таблеток было то, что композиции, содержащие F-MELT (партия 1) и Ludiflash (партия 2) характеризовались плохой сыпучестью, тогда как составы на основе GalenIQ (партия 3 и партия 4) характеризовались хорошей сыпучестью (см. табл. 2). Это отражено в анализе прочности на раздавливание и веса, где составы на основе F-MELT и Ludiflash характеризовались высокой вариабельностью (значение RSD), тогда как для двух составов на основе GalenIQ наблюдали противоположное.

Таблица 2

Наблюдения и результаты

Качественная характеристика	Партия			
	1	2	3	4
	F-MELT	Ludiflash	GalenIQ	GalenIQ+крос
Сыпучесть	Плохая	Плохая	Хорошая	Хорошая
Приставание/прилипание	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Прочность на раздавливание, n=10				
Среднее значение (Н)	60,3	67,4	37,3	35,4
RSD (%)	21,6	27,2	7,78	9,60
Вес таблетки, n=10				
Среднее значение (мг)	617,9	613,4	605,8	598,0
RSD (%)	4,35	3,54	1,04	1,95
Истираемость (%)	0,8	0,9	1,9	1,2
Распадаемость (с), n=6	28	29	62	60

Как правило, предпочтительные значения RSD для измерений прочности на раздавливание составляют менее 20%. Как правило, предпочтительные значения RSD для измерений веса таблетки составляют менее 4,0%. Как правило, предпочтительные значения истираемости составляют менее 1,0%. Как правило, предпочтительные значения времени распада составляют менее 30 с.

Ни один из составов таблеток не показал каких-либо признаков склонности к прилипанию или приставанию. Анализ истираемости и распадаемости показал, что F-MELT и Ludiflash обеспечивали хорошие свойства распадаемости таблеток (время распада приблизительно 30 с), и приемлемую истираемость (менее 1%). Композиция на основе GalenIQ, с другой стороны, не характеризовалась ни приемлемым временем распада, ни истираемостью. Добавление 7% разрыхлителя, представляющего собой кросповидон, в значительной степени не сокращает время распада композиции на основе GalenIQ.

Касательно таблеток, содержащих F-MELT или Ludiflash, существовал риск несоблюдения QCA (критических качественных характеристик) в отношении однородности единичных лекарственных форм

из-за низкой сыпучести. Касательно таблеток, содержащих GalenIQ, с другой стороны существовал риск несоблюдения CQA анализа (из-за высокой истираемости) и распадаемости. Проводили дополнительные исследования (см. примеры 2-6), в которых частицы тикагрелора вводили в гранулы, чтобы попытаться противодействовать трудностям в отношении сыпучести.

Пример 2. Оценка таблеток, полученных посредством влажного гранулирования.

Данный эксперимент был предназначен для оценки влажного гранулирования тикагрелора, после которого следовало сухое смешивание с другими вспомогательными средствами перед прессованием таблеток. Было показано, что включение в состав вспомогательного средства, обеспечивающего быструю распадаемость в полости рта, представляющего собой либо F-MELT, либо Ludiflash, обеспечивало благоприятные свойства распадаемости. В данном и всех последующих примерах оценивали только F-melt типа C, а не F-melt типа M. Указания "F-melt" в композициях, применяемые в данном и последующих примерах, являются указаниями F-melt типа C, если не указано иное.

В табл. 3 подробно описывается композиция для получения партий для гранулирования из данного примера. Вода была выбрана в качестве жидкости для гранулирования, и связующее, представляющее собой гидроксипропилцеллюлозу, добавляли в сухом виде. С целью снижения связующей и клеящей природы тикагрелора коллоидный безводный диоксид кремния применяли в качестве средства, предотвращающего слеживание. Составляли три партии по 100 г гранул тикагрелора. Две последние партии повторяли в двух повторностях с целью оценки гранул, как с Ludiflash, так и F-MELT в композиции для получения таблеток.

Таблица 3

Композиция для получения партий для гранулирования

Компонент	Партия		
	5	6	7
Тикагрелор	95,0	95,0	95,0
Гидроксипропилцеллюлоза	5,0	4,5	4,5
Коллоидный безводный диоксид кремния	---	0,5	0,5
Очищенная вода ^a	30,0	30,0	30,0

^a Удалена во время процесса изготовления

Все значения представлены в весовых процентах.

Гранулы тикагрелора включали в две партии по 500 г таблеток, одна, содержащая Ludiflash, а другая - F-MELT, см. табл. 4 для композиций. С целью дополнительного улучшения времени распада таблеток в состав добавляли 5% кросповидона. Также включали стеарилфумарат натрия и коллоидный безводный диоксид кремния в качестве смазывающего вещества и вещества, способствующего скольжению, соответственно.

Гранулирование тикагрелора без коллоидного безводного диоксида кремния показало плохую обрабатываемость. Порошок прилипал к стенкам гранулятора и подвергался слеживанию. По этой причине партию гранул тикагрелора без диоксида кремния (партия 5) не оценивали в отношении прессования таблеток. Когда в гранулированную смесь добавляли 0,5% (вес./вес.) диоксида кремния проблема уменьшалась, и две другие партии гранул тикагрелора можно было оценивать в отношении композиций для получения таблеток.

Таблица 4

Композиция для получения партий таблеток

Компоненты	Партия (партия для гранулирования)	
	6	7
Гранулы тикагрелора	15,8	15,8
F-MELT типа C	77,0	---
Ludiflash	---	77,0

Кросповидон	5,00	5,00
Стеарилфумарат натрия	2,00	2,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,20	0,20

Все значения представлены в весовых процентах.

В табл. 5 обобщены результаты и наблюдения в отношении прессования таблеток, содержащих две гранулы, смешанные либо с Ludiflash, либо с F-MELT, и приведено сравнение результатов с результатами двух партий из примера 1, с либо Ludiflash, либо F-MELT, где тикагрелор не был гранулирован. Характеристики приставания, прилипания и сыпучести в табл. 5 представляют собой визуальные наблюдения во время прессования, тогда как другие четыре качественные характеристики анализировали в изготовленных таблетках.

Композиции на основе как F-MELT, так и Ludiflash показали улучшенную сыпучесть при гранулировании тикагрелора по сравнению с негранулированной порошкообразной смесью из примера 1. Это отражается в более низкой вариабельности прочности на раздавливание и веса таблетки, см. значения RSD в табл. 5. Из двух композиций, содержащих гранулы, одна, содержащая F-MELT, показала лучшую сыпучесть, чем другая, содержащая Ludiflash, но обе композиции обеспечили таблетки с распадаемостью в течение менее приблизительно 30 с и приемлемой истираемостью менее 1%.

Включение гранул тикагрелора в состав обеспечивало снижение риска несоблюдения CQA в отношении однородности единичной лекарственной формы и поддержание требуемых CQA анализа (связанных с низкой истираемостью) и распадаемости. Данный результат поддерживает включение стадии гранулирования тикагрелора в способ изготовления диспергирующихся в полости рта таблеток, содержащих тикагрелор. Дополнительно оценивали только F-melt, поскольку он показал лучшую сыпучесть, чем Ludiflash, что видно из улучшенного значения RSD в отношении прочности на раздавливание. Значение RSD в отношении веса также являлось лучшим для партий, содержащих F-melt, а не Ludiflash, и это является дополнительным доказательством улучшенной сыпучести, наблюдаемой при использовании F-melt вместо Ludiflash.

Таблица 5

Результаты и наблюдения из примеров 1 и 2

Качественные характеристики	Партия (объяснение)			
	6	1	7	2
	F-MELT (гран.)	F-MELT (DC)	Ludiflash (гран.)	Ludiflash (DC)
Приставание/прилипание	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Сыпучесть	Хорошая	Плохая	Умеренная	Плохая
Прочность на раздавливание, n=10				
Среднее значение (Н)	44,0	60,3	46,0	67,4
RSD (%)	6,8	21,6	21,3	27,2
Вес таблетки, n=10				
Среднее значение (мг)	603,4	617,9	606,4	613,4
RSD (%)	1,95	4,35	2,57	3,54
Истираемость (%)	0,5	0,8	0,6	0,9
Распадаемость (с), n=6	28	28	29	28

Как правило, предпочтительные значения RSD для измерений прочности на раздавливание составляют менее 20%. Как правило, предпочтительные значения RSD для измерений веса таблетки составляют менее 4,0%. Как правило, предпочтительные значения истираемости составляют менее 1,0%. Как правило, предпочтительные значения времени распада составляют менее 30 с.

Пример 3. Оценка композиции для гранулирования.

Целью данного исследования было получение сведений, а также улучшение гранулирования и композиции для получения таблеток. Способ гранулирования масштабировали от 100 г до 500 г партий. Размер партии таблеток все еще составлял 500 г.

В табл. 6 подробно описывается композиция для получения партий для гранулирования, включен-

ных в исследование. Оценивали гранулы, содержащие различные количества тикагрелора, 95% (партия 8), 64% (партия 10) и 48% (партия 9). В последних двух из трех партий часть тикагрелора заменяли на наполнитель, представляющий собой маннит, где малоразмерную степень выбирали с целью получения однородных гранул.

Таблица 6

Композиция для получения партий для гранулирования из примера 3

Компоненты	Партия		
	8	9	10
Тикагрелор	95,0	48,38	64,30
Маннит	---	48,38	32,20
Гидроксипропилцеллюлоза	4,50	3,00	3,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,50	0,25	0,50
Очищенная вода ^a	30,0	30,0	30,0

^a Удалена во время процесса

Все значения представлены в весовых процентах.

Партии для гранулирования оценивали в последующем прессовании таблеток. В табл. 7 подробно описывается композиция для получения партий таблеток, включенных в исследование. Эксперимент прессования таблеток разделяли на два подэксперимента. Первый представлял собой две партии таблеток (партии 9A и 10A), содержащие гранулы либо с 48% (из партии 9), либо с 64% (из партии 10) тикагрелора, соответственно. Масштабирование гранул, содержащих 95% тикагрелора, показало плохую обрабатываемость на стадии гранулирования способа, и следовательно такие гранулы не прессовали в таблетки, см. раздел выводов для подробностей.

Во-вторых, гранулу, содержащую 48% тикагрелора (партия 9), применяли для дополнительных пяти партий таблеток (партии 9B-9F), где варьировали вспомогательные средства в составе таблеток, см. табл. 7. В одной партии исключали коллоидный безводный диоксид кремния (партия 9B), в одной партии количество стеарилфумарата натрия уменьшали от 1% (вес./вес.) до 0,5% (партия 9C), и в трех партиях исследовали качество и количество разрыхлителя. В партии 9D количество разрыхлителя увеличивали от 5% (вес./вес.) до 8%, в партии 9E половину количества кросповидона заменяли на кроскармеллозу натрия, и в партии 9F кросповидон, качество размера частиц которого во всех партиях до сих пор было очень мелким, заменяли на несколько более грубое качество кросповидона. При оценке двух типов качества кросповидона их называют кросповидон SF (иными словами очень мелкий) и кросповидон F (иными словами мелкий) соответственно.

Таблица 7

Композиция для получения партий таблеток

Компоненты	Партия таблеток (партия для гранулирования включена в композицию для получения таблеток)						
	9A	10A	9B	9C	9D	9E	9F
Гранулы тикагрелора	31,0	23,3	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0
F-MELT, типа C	62,8	70,5	63,0	63,3	59,8	62,8	62,8
Кросповидон SF	5,00	5,00	5,00	5,00	8,00	2,50	---
Кросповидон F	---	---	---	---	---	---	5,00
Кроскармеллоза натрия	---	---	---	---	---	2,50	---
Стеарилфумарат натрия	1,00	1,00	1,00	0,50	1,00	1,00	1,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,20	0,20	---	0,20	0,20	0,20	0,20

Все значения представлены в весовых процентах.

Масштабирование композиции для получения гранул, содержащих 95% тикагрелора (партия 8), от 100 г до 500 г влияло на обрабатываемость на стадии гранулирования способа. Большое количество материала прилипало к стенкам емкости, а также к лопастной мешалке, вызывая сильное трение между лопастной мешалкой и дном емкости. Процесс пришлось несколько раз останавливать, чтобы соскоблить материал. Пришли к выводу, что композиция никогда не будет работать в промышленном масштабе и следовательно данные гранулы не спрессуются в таблетки.

Было обнаружено, что уменьшение количества тикагрелора в композиции для получения гранул и вместо этого добавление маннита в качестве наполнителя, улучшает обрабатываемость, обеспечивая меньшее прилипание материала к стенкам емкости и лопастной мешалке. Все еще было необходимо останавливать процесс несколько раз и соскабливать некоторое количество материала, но пришли к выводу, что композиция является пригодной для обработки. Оценивали гранулы, содержащие 64% (партия 10) и 48% тикагрелора (партия 9) с маннитом в качестве наполнителя, и прилипание материала было более обширным в случае применения 64% тикагрелора. В случае применения партий для гранулирования, включающих 48% тикагрелора, только некоторое количество материала прилипало к емкости и лопастной мешалке.

В табл. 8 обобщены результаты и наблюдения в отношении прессования таблеток из различных гранул. Что касается визуальных наблюдений во время прессования, единственными двумя партиями с проблемами в отношении обрабатываемости были партия 9С, где количество смазывающего вещества уменьшали от 1,0% до 0,5% (вес./вес.), которая показала умеренную сыпучесть и склонность к пристаиванию и прилипанию, и партия 9В, где вещество, способствующее скольжению, не включали в состав и плохую сыпучесть наблюдали во время прессования таблеток. Все другие партии показали превосходную обрабатываемость. Следовательно пришли к выводу, что надлежащее количество смазывающего вещества соответствует 1,0% (вес./вес.), где не наблюдали склонностей к прилипанию или пристаиванию и сыпучесть была хорошей и, что количество диоксида кремния должно составлять 0,2 % (вес./вес.) для получения порошкообразной смеси с хорошей сыпучестью.

Сравнение таблетки, содержащей гранулы с 64% и 48% (вес./вес.) тикагрелора, показало, что более высокое количество тикагрелора в гранулах приводит в результате к немного более короткому времени распада, см. партию таблеток 9А и партию таблеток 10А. При более высокой нагрузке лекарственного средства в гранулах меньшее количество гранул включено в состав таблеток (который должен всегда содержать установленное количество тикагрелора) и следовательно большее количество вспомогательного средства, обеспечивающего быструю распадаемость в полости рта. Несмотря на то, что короткое время распада является важным для продукта, было принято решение, что партия 9, включающая 48% тикагрелора и маннит в качестве наполнителя, должна быть использована для дополнительных исследований по оценке состава ввиду проблем в отношении обрабатываемости, показанных на стадии способа гранулирования ранее.

Сравнение партии 10А (5% кросповидона SF) с партией 9D (8% кросповидона SF), партией 9Е (2,5% кросповидона SF и 2,5% кроскармеллозы натрия) и 9F (5% кросповидона F) показало, что увеличение количества разрыхлителя от 5% до 8% не сокращало время распада, напротив оно увеличивалось от 28 до 43 с. Замена половины разрыхлителя на кроскармеллозу натрия не влияла на время распада (обе партии 28 с). Однако, замена кросповидона SF на кросповидон F сокращала время распада от 28 до 22 с и приводила в результате к выбору кросповидона F для применения в композиции для получения таблеток.

Таблица 8

Наблюдения и результаты из примера 3

Качественные характеристики	9A	10A	9B	9C	9D	9E	9F
	48% гран.	64% гран.	Без вещества, способству ющего скольжени ю	0,5% смаз. веществ а	8% C-SF	2,5%+2 ,5%	5% C-F
Сыпучесть	Хороша я	Хороша я	Плохая	Умеренн ая	Хороша я	Хороша я	Хороша я
Приставание/пр илипание	Отсутст вует	Отсутст вует	Отсутствует	Присутс твует	Отсутст вует	Отсутст вует	Отсутст вует
Прочность на раздавливание, n=10							
Среднее значение (Н)	52,6	54,3	61,8	64,8	60,3	59,1	61,6
RSD (%)	3,68	3,29	12,2	4,80	9,90	8,41	5,11
Вес таблетки, n=10							
Среднее значение (мг)	603,2	605,7	595,9	598,9	600,3	603,4	602,9
RSD (%)	0,51	0,49	1,26	0,52	0,99	0,82	0,52
Истираемость (%)	0,5	0,5	0,6	0,5	0,4	0,5	0,5
Распадаемость (с), n=6	31	28	38	29	43	28	22

Как правило, предпочтительные значения RSD для измерений прочности на раздавливание составляют менее 20%. Как правило, предпочтительные значения RSD для измерений веса таблетки составляют менее 4,0%. Как правило, предпочтительные значения истираемости составляют менее 1,0%. Как правило, предпочтительные значения времени распада составляют менее 30 с.

Вкратце, обрабатываемость гранул тикагрелора была улучшена посредством уменьшения содержания тикагрелора от 95% до 48%. Замена кросповидона на несколько более грубое качество обеспечило лучший допустимый предел для соблюдения CQA в отношении распадаемости. При содержании смазывающего вещества 1,0% и содержании вещества, способствующего скольжению, 0,2%, была обеспечена сыпучесть во время прессования таблеток, и за счет этого обеспечивалось снижение риска несоблюдения CQA однородности единичной лекарственной формы. На основе данных результатов композицию для получения таблеток партии 9F выбирали для дополнительной оценки, см. табл. 9.

Таблица 9

Прототипная композиция диспергирующей в полости рта таблетки, содержащей тикагрелор, 90 мг

Компоненты	Количество на партию (%)	Количество на таблетку (мг)	Функция
Тикагрелор ^a	15,0	90,0	Лекарственное вещество
F-MELT, типа C ^{b,c}	62,8	377	Наполнитель
Маннит ^a	15,0	90,0	Наполнитель
Кросповидон ^b	5,00	30,0	Разрыхлитель
Стеарилфумарат натрия ^b	1,00	6,00	Смазывающее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза ^a	0,93	5,58	Связующее

Компоненты	Количество на партию (%)	Количество на таблетку (мг)	Функция
Коллоидный безводный диоксид кремния ^{a,b,d}	0,28	1,68	Вещество, способствующее скольжению/средство, предотвращающее слеживание
Вода ^c	qs	qs	Жидкость для гранулирования

^a Включенный в гранулы. Гранула состоит из тикагрелора (48,4%), маннита (48,4%), гидроксипропилцеллюлозы (3,00%), диоксида кремния (0,25%)

^b Смешанный в сухом состоянии с гранулами тикагрелора (31,25%) с образованием конечной композиции для получения таблеток

^c F-MELT типа C представляет собой смесь, образованную посредством совместной сушки распылением маннита (65%), микрокристаллической целлюлозы (18%), кросповидона (8%), ксилита (5%) и безводного двухосновного фосфата кальция (4%)

^d Общее количество диоксида кремния, как внутригранулярного (0,08%), так и внегранулярного (0,20%)

^e С удалением во время процесса изготовления

qs quantum satis

Пример 4. Оценка разрыхлителя.

Поскольку распадаемость является одной из первичных характеристик для диспергирующей в полости рта таблетки, устанавливали пример 4 с целью оценки количества и качества разрыхлителя, подлежащего применению.

Ведущая композиция из предыдущего исследования содержала 5% разрыхлителя, представляющего собой кросповидон, класса с мелким размером частиц, называемого в данном документе кросповидоном F[1]. Его сравнивали с кросповидоном от другого поставщика, называемого в данном документе кросповидоном F[2] (табл. 10). Оба характеризовались приблизительно одинаковым распределением частиц по размеру. Включенные количества составляли 0, 2 и 5% (вес./вес.) кросповидона и количество компенсировали F-MELT типа C в композиции. Все партии содержали одинаковую партию гранул тикагрелора, со следующей композицией: 48,4% тикагрелора, 48,4% маннита, 3,00% гидроксипропилцеллюлозы и 0,25% диоксида кремния, все выражено в весовых процентах.

Таблица 10

Разрыхлитель в партиях таблеток

Партия	Разрыхлитель (кросповидон)	Количество (вес. %)
11	---	0,0
12	Кросповидон F[1]	5,0
13	Кросповидон F[2]	5,0
14	Кросповидон F[1]	2,0
15	Кросповидон F[2]	2,0

В табл. 11 обобщен результат экспериментов по оценке разрыхлителя в примере 4.

Таблица 11

Наблюдения и результаты

Качественные характеристики	Партия (количество и качество кросповидона)				
	11	12	13	14	15
	0%	5% F[1]	5% F[2]	2% F[1]	2% F[2]
Сыпучесть	Хорошая	Хорошая	Хорошая	Хорошая	Хорошая
Приставание/прилипание	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Прочность на раздавливание, n=10					
Среднее значение (Н)	63,3	61,0	65,8	62,3	58,9
RSD (%)	7,06	6,73	10,1	4,59	5,04
Вес таблетки, n=10					
Среднее значение (мг)	604,6	607,9	602,8	598,0	595,3
RSD (%)	0,74	0,68	1,10	0,48	0,50
Истираемость (%)	0,3	0,5	0,7	0,5	0,5
Распадаемость (с), n=6	29	26	25	21	21
Степень растворения					
через 45 мин. (%)	92,9	94,5	NT	94,3	NT
через 60 мин. (%)	93,9	95,4	NT	95,2	NT

NT - не тестировали

Как правило, предпочтительные значения RSD для измерений прочности на раздавливание составляют менее 20%. Как правило, предпочтительные значения RSD для измерений веса таблетки составляют менее 4,0%. Как правило, предпочтительные значения истираемости составляют менее 1,0%. Как правило, предпочтительные значения времени распада составляют менее 30 с. Как правило, предпочтительные пороговые значения степени растворения составляют по меньшей мере 75% через 45 мин и по меньшей мере 80% через 60 мин.

Как можно видеть, все пять партий показали хорошую обрабатываемость с обеспечением хорошей сыпучести и отсутствия пристаивания или прилипания к пуансонам для таблетки. Хорошая сыпучесть отражается в низкой вариабельности прочности на раздавливание и веса таблетки (значение RSD) и все три качественные характеристики являются хорошими индикаторами того, что риск несоблюдения CQA в отношении однородности единичной лекарственной формы в способе промышленного масштаба является низким. На распадаемость явно влияло количество кросповидона. Как можно видеть, 2% либо кросповидона F[1], либо кросповидона F[2] обеспечивало самое короткое время распада. Сравнение растворения таблеток, содержащих 0, 2 и 5% кросповидона F[1], показало, что количество кросповидона по-видимому не оказывает значительного влияния на растворение. С учетом данных результатов было принято решение, что кросповидон F[1] следует продолжать включать в состав и что предпочтительное количество кросповидона ближе к 2%, чем к 5%.

Пример 5. Оценка композиции для получения таблеток.

Целью данного исследования было изучение состава композиции для получения таблеток. 4+3 дробную факторную схему эксперимента осуществляли с тремя факторами: количество стеарилфумарата натрия, коллоидного безводного диоксида кремния и кросповидона.

Композиции для получения партий таблеток в данном исследовании подробно описаны в таблице 12. Кросповидон варьирует от 1,0 до 4,0% (вес./вес.), стеарилфумарат натрия - от 1,0 до 3,0% (вес./вес.) и наконец диоксид кремния - от 0,2 до 0,6% (вес./вес.). Одну партию для гранулирования 600 г изготавливали для обеспечения всех композиций для получения таблеток в исследовании. Композиция для получения гранул была следующей: 48,4% тикагрелора, 48,4% маннита, 3,00% гидроксипропилцеллюлозы и 0,25% диоксида кремния, все выражено в весовых процентах.

Таблица 12

Композиция для получения партий таблеток из примера 5 (% вес./вес.)

Компоненты	Партия						
	16	17	18	19	20	21	22
Гранулы тикагрелора	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0
F-MELT, типа C	63,8	64,8	66,4	61,4	64,1	64,1	64,1
Кросповидон	4,00	1,00	1,00	4,00	2,50	2,50	2,50
Стеарилфумарат натрия	1,00	3,00	1,00	3,00	2,00	2,00	2,00
Коллоидный безводн. диоксид кремния	0,20	0,20	0,60	0,60	0,40	0,40	0,40
Всего	100	100	100	100	100	100	100

Все значения представлены в весовых процентах.

Наблюдения и результаты исследования подробно описаны в табл. 13. Отмечали визуальные наблюдения во время прессования таблеток, такие как сыпучесть и пристаивание/прилипание. Таблетки анализировали в отношении вариации веса и прочности на раздавливание, истираемости, распадаемости и растворения. Результаты исследовали и сравнивали по отдельности, а также оценивали с применением инструмента планирования эксперимента Modde® (v 9.0 Umetrics AB, Швеция).

Как можно видеть в табл. 13 все семь партий показали хорошую обрабатываемость с обеспечением хорошей сыпучести и отсутствия пристаивания или прилипания к пуансонам для таблетки. Хорошая сыпучесть отражается в низкой вариабельности прочности на раздавливание и веса таблетки (значение RSD). Все партии соответствовали предпочтительному пороговому значению для истираемости.

Результаты указывали, что меньшее количество как кросповидона, так и стеарилфумарата натрия обеспечивает более короткое время распада. Количество диоксида кремния в значительной степени не влияло на время распада, но как стеарилфумарат натрия, так и диоксид кремния улучшали сыпучесть. Увеличенное количество как стеарилфумарата натрия, так и кросповидона обеспечивало немного более быструю скорость растворения, хотя все соответствовало предпочтительным пороговым значениям степени растворения Q=70 через 45 мин и Q=75 через 60 мин.

Таблица 13

Наблюдения и результаты

Качественные характеристики	Партия						
	16	17	18	19	20	21	22
Сыпучесть	Хорош ая	Хорош ая	Хорош ая	Хорош ая	Хорош ая	Хорош ая	Хорош ая
Приставание/прилипание	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Прочность на раздавливание, n=10							
Среднее значение (Н)	45,8	55,4	54,1	47,2	49,6	52,3	55,0
RSD (%)	9,21	4,97	4,49	4,98	4,49	4,81	5,57
Вес таблетки, n=10							
Среднее значение (мг)	593	604	599	602	592	605	607
RSD (%)	1,24	0,58	0,86	0,99	0,53	0,62	0,57
Истираемость (%)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,3	0,5
Распадаемость (с), n=6	28	28	23	30	24	25	23
Степень растворения							
через 45 мин. (%)	92,5	91,3	89,9	92,9	91,0	NT	NT
через 60 мин. (%)	93,2	92,0	90,8	93,8	91,8	NT	NT

NT - не тестировали

Как правило, предпочтительные значения RSD для измерений прочности на раздавливание составляют менее 20%. Как правило, предпочтительные значения RSD для измерений веса таблетки составляют менее 4,0%. Как правило, предпочтительные значения истираемости составляют менее 1,0%. Как правило, предпочтительные значения времени распада составляют менее 30 с. Как правило, предпочтительные пороговые значения степени растворения составляют по меньшей мере 75% через 45 мин и по меньшей мере 80% через 60 мин.

Такие результаты приводили к дополнительным пробам в отношении композиции для получения таблеток, где количество кросповидона уменьшали от 5,0% до 2,0%, поскольку было показано, что оно обеспечивает наиболее короткое время распада, и поскольку как стеарилфумарат натрия, так и (внегранулярный) диоксид кремния улучшали сыпучесть, количества немного увеличивали для стеарилфумарата натрия от 1,00% до 1,50% и для диоксида кремния от 0,20% до 0,40%.

Пример 6. Оценка композиции для гранулирования и способа высушивания.

С целью дополнительного исследования композиции для получения гранул осуществляли дробную факторную схему эксперимента с 4+3 пробами. Варьирующимися факторами были количество тикагре-лора, гидроксипропилцеллюлозы и коллоидного безводного диоксида кремния.

В исследованиях, подробно описанных в примерах 2-5, гранулы высушивали в лотках. Проводили две повторности двух проб, где гранулы высушивали в сушилке с псевдоожиженным слоем с целью, чтобы выяснить, не повлияло ли это на качество таблетки. Применение сушилок с псевдоожиженным

слоем является типичным для производства в промышленном масштабе.

Композиции для получения гранулированных проб в исследовании подробно описаны в табл. 14 ниже. Содержание тикагрелора варьировалось от 38 до 58%, гидроксипропилцеллюлозы - от 2 до 6%, и наконец диоксида кремния - от 0,25 до 0,75%. Поскольку таблетка должна всегда содержать 90 мг тикагрелора, композиция для получения таблеток включала от 25,9 до 39,5% гранул тикагрелора, см. табл. 15 ниже. Варьирующееся количество гранул компенсировалось F-MELT типа С в композициях для получения таблеток. Что касается других вспомогательных средств для получения таблеток, все партии таблеток содержали 2,0% кросповидона, 1,5% стеарилфумарата натрия и 0,4% диоксида кремния. Все выражено в весовых процентах.

Таблица 14

Композиция для получения партий гранул

Компоненты	Партия (номер пробы)						
	23	24	25	26	27	28	29
	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7
Тикагрелор	38,0	58,0	38,0	58,0	48,0	48,0	48,0
Маннит	59,25	39,75	55,75	35,25	47,50	47,50	47,50
Гидроксипропилцеллюлоза	2,00	2,00	6,00	6,00	4,00	4,00	4,00
Коллоидный безводн. диоксид кремния	0,75	0,25	0,25	0,75	0,50	0,50	0,50
Всего	100	100	100	100	100	100	100

Все значения представлены в весовых процентах.

Таблица 15

Композиция для получения партий таблеток

Компоненты	Партия (номер пробы) ^a						
	30	32	34	35	36	31	33
	N1	N3	N5	N6	N7	N2	N4
Гранулы тикагрелора	39,47		31,25			25,86	
F-MELT, типа С	56,63		64,85			70,24	
Кросповидон	2,00		2,00			2,00	
Стеарилфумарат натрия	1,50		1,50			1,50	
Коллоидный безводн. диоксид кремния	0,40		0,40			0,40	
Всего	100		100			100	

^a Пробы под № N1 и N3 содержат гранулы с 38% тикагрелора, под номером N5-N7 - гранулы с 48% тикагрелора и под номером N2 и N4 - гранулы с 58% тикагрелора

Все значения представлены в весовых процентах.

Были отмечены наблюдения во время процесса изготовления, такие как пригодность для химической переработки во время гранулирования и сыпучесть, а также пристаивание/прилипание во время прессования таблеток. Таблетки анализировали в отношении прочности на раздавливание, веса, истираемости, распадаемости и растворения. Результаты исследовали и сравнивали по отдельности, а также оценивали с применением инструмента планирования эксперимента Modde® (v 9.0 Umetrics AB, Швеция). В табл. 16 обобщен результат наблюдений и результаты из примера 6.

Во время способа гранулирования увеличение количества тикагрелора, включенного в гранулы, приводило к повышению сложности обработки. Клейкие, способные к прилипанию и малоразмерные частицы тикагрелора были склонны к прилипанию к стенкам гранулятора и было необходимо останавливать процесс и соскабливать материал со стенок пару раз во время процесса. С другой стороны результаты анализа таблеток показали, что чем большее количество тикагрелора в гранулах, тем короче время

распада таблеток, что происходит так как включение больших количеств тикагрелора в гранулы приводит к необходимости меньших количеств гранул, включенных в состав таблеток, и следовательно большего количества F-MELT, который способствует распадаемости. Такие результаты подтверждают результаты из примера 3, где сравнивали гранулы с 95, 64 и 48% (вес./вес.) тикагрелора.

Время распада также снижалось посредством добавления большего количества гидроксипропилцеллюлозы в гранулы. Это можно объяснить тем, что большее количество гидроксипропилцеллюлозы делает гранулы более твердыми и менее склонными к измельчению во время прессования таблеток. Измельчение гранул приведет к образованию небольших частиц, которые свяжутся с F-MELT, и за счет этого обеспечит увеличение времени распада. Также было показано, что большее количество гидроксипропилцеллюлозы незначительно повышает скорость растворения тикагрелора.

Как можно видеть в табл. 16 все партии показали хорошую обрабатываемость с обеспечением хорошей сыпучести и отсутствия приставания или прилипания к пуансонам для таблетки. Хорошая сыпучесть отражается на низкой вариабельности прочности на раздавливание и веса таблетки (значение RSD), все указывает на то, что риск несоблюдения CQA однородности единичной лекарственной формы в способе промышленного масштаба является низким. Также замечали, что все таблетки соответствовали предпочтительному пороговому значению для истираемости.

Количество диоксида кремния в гранулах по-видимому не влияло на качество таблетки, но так как большее количество облегчает процесс гранулирования посредством снижения клеящей и/или связующей природы частиц тикагрелора, было принято решение, что в гранулы необходимо включать большее количество диоксида кремния.

После исследования следующие изменения осуществляли в отношении композиции для гранулирования. Количество гидроксипропилцеллюлозы увеличивали от 3,0 до 4,0%, поскольку было показано, что более высокое количество сокращает время распада. Количество диоксида кремния в гранулах увеличивали от 0,25% до 0,75% с целью снижения клеящей и/или связующей природы частиц тикагрелора. Количество тикагрелора не изменяли, так как более высокое количество по-видимому оказывает отрицательное влияние на пригодность для химической переработки, тогда как меньшее количество по-видимому оказывает отрицательное влияние на время распада.

Таблица 16

Наблюдения и результаты

Качественная характеристика	Партия (№ пробы (количество тикагрелора в гранулах))						
	30	31	32	33	34	35	36
	N1 (38%)	N2 (58%)	N3 (38%)	N4 (58%)	N5 (48%)	N6 (48%)	N7 (48%)
Сыпучесть	Хорошая	Хорошая	Хорошая	Хорошая	Хорошая	Хорошая	Хорошая
Приставание/прилипание	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Прочность на раздавливание, n=10							

Среднее значение (Н)	56,7	59,6	47,4	50,6	48,8	50,8	54,7
RSD (%)	8,64	4,36	5,70	5,73	6,97	5,91	5,30
Вес таблетки, n=10							
Среднее значение (мг)	604,5	610,6	605,5	601,5	599,3	593,5	603,9
RSD (%)	0,61	0,24	0,54	0,53	0,55	0,62	0,63
Истираемость (%)	0,3	0,5	0,3	0,5	0,5	0,5	0,3
Распадаемость (с), n=6	31	22	26	23	24	26	23
Степень растворения							
через 45 мин. (%)	92,3	88,7	95,2	93,1	NT	93,7	NT
через 60 мин. (%)	93,5	90,1	95,8	94,3	NT	94,5	NT

NT - не тестировали

Как правило, предпочтительные значения RSD для измерений прочности на раздавливание составляют менее 20%. Как правило, предпочтительные значения RSD для измерений веса таблетки составляют менее 4,0%. Как правило, предпочтительные значения истираемости составляют менее 1,0%. Как правило, предпочтительные значения времени распада составляют менее 30 с. Как правило, предпочтительные пороговые значения степени растворения составляют по меньшей мере 75% через 45 мин и по меньшей мере 80% через 60 мин.

В табл. 17 и 18 ниже показаны данные анализа гранул и таблеток, содержащих гранулы, которые либо высушивали в лотках, либо высушивали в псевдоожиженном слое. Гранулы в N1 и N1b содержат 38% тикагрелора, тогда как гранулы в N4 и N4b содержат 58% тикагрелора. N1 и N4 высушивали в лотках, а N1b и N4b высушивали в псевдоожиженном слое. Как можно видеть в таблице 17, N4 и N4b характеризуются большим распределением частиц по размеру, чем N1 и N1b, но в обоих случаях посредством высушивания в псевдоожиженном слое образуются более мелкие частицы, чем посредством высушивания в лотке, что также приводит в результате к более высокому индексу Сагг для обеих высушенных в псевдоожиженном слое гранул. С другой стороны, два способа высушивания не обеспечивают значительного отличия в отношении качества таблетки, см. табл. 18. Следовательно, было обнаружено, что высушивание в псевдоожиженном слое является потенциально подходящим для коммерческого изготовления без значительного влияния на качество таблетки.

Таблица 17

Сравнение высушенных в лотке и высушенных в псевдоожиженном слое гранул

Партия гранул	23	23A	26	26A
№ пробы	N1	N1b ^a	N4	N4b ^a
Индекс Сагг (%)	29,1	32,0	31,3	33,3
Распределение частиц по размеру				
d(0,1)	8,05	6,64	7,70	7,18
d(0,5)	73,0	57,3	194	132
d(0,9)	874	709	1168	1020

^a Пробы под № N1b и N4b содержат высушенные в псевдоожиженном слое гранулы (пробы под № N1 и N4 содержат высушенные в лотке гранулы)

Таблица 18

Сравнение таблеток, содержащих либо высушенные в лотке,
либо высушенные в псевдоожиженном слое гранулы

Партия таблеток	30	30А	33	33А
<i>№ пробы</i>	<i>N1</i>	<i>N1b^a</i>	<i>N4</i>	<i>N4b^a</i>
Сыпучесть	Хорошая	Хорошая	Хорошая	Хорошая
Приставание/прилипание	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Прочность на раздавливание, n=10				
Среднее значение (Н)	56,7	55,8	50,6	56,8
RSD (%)	8,64	9,89	5,73	5,85
Вес таблетки, n=10				
Среднее значение (мг)	604,5	614,5	601,5	610,9
RSD (%)	0,61	1,28	0,53	0,70
Истираемость (%)	0,30	0,45	0,45	0,30
Распадаемость (с), n=6	31	30	23	26
Степень растворения через 45 мин. (%)	92,6	91,8	93,1	91,3

^a N1b и N4b содержат высушенные в псевдоожиженном слое гранулы (N1 и N4 содержат высушенные в лотке гранулы)

Пример 7. Композиции для получения таблеток.

Получали композицию, показанную в табл. 19А, и она предназначена для иллюстрации настоящего изобретения.

Таблица 19А

Композиция для получения таблеток, содержащих
90 мг тикагрелора

Ингредиент	Количество на партию (%)	Количество на таблетку (мг)
Тикагрелор ^a	15,0	90,0
F-MELT типа C ^{b,c}	64,8	389
Маннит ^a	14,8	88,6
Кросповидон ^b	2,00	12,0
Стеарилфумарат натрия ^b	1,50	9,00
Гидроксипропилцеллюлоза ^a	1,25	7,50
Коллоидный безводный диоксид кремния ^{a,b,d}	0,63	3,81
<i>Вес ядра таблетки</i>	<i>100</i>	<i>600</i>

^a Включенный в гранулы. Гранула состоит из тикагрелора (48,0%), маннита (47,25%), гидроксипропилцеллюлозы (4,00%), диоксида кремния (0,75%)

^b Смешанный в сухом состоянии с гранулами тикагрелора (31,25%) с образованием конечной композиции для получения таблеток

^c F-MELT типа C представляет собой смесь, образованную посредством совместной сушки распылением маннита (65%), микрокристаллической целлюлозы (18%), кросповидона (8%), ксилита (5%) и безводного двухосновного фосфата кальция (4%)

^d Общее количество диоксида кремния, как внутригранулярного (0,23%), так и вне-

гранулярного (0,40%)

^c С удалением во время процесса изготовления

qs quantum satis

Также можно получать композицию, показанную в табл. 19В.

Таблица 19В

Композиция для получения таблеток, содержащих
60 мг тикагрелора

Ингредиент	Количество на партию (%)	Количество на таблетку (мг)
Тикагрелор ^a	15,0	60,0
F-MELT типа С ^{b,c}	64,8	259
Маннит ^a	14,8	59,1
Кросповидон ^b	2,00	8,00
Стеарилфумарат натрия ^b	1,50	6,00
Гидроксипропилцеллюлоза ^a	1,25	5,00
Коллоидный безводный диоксид кремния ^{a,b,d}	0,63	2,54
Вес ядра таблетки	100	400

^a Включенный в гранулы. Гранула состоит из тикагрелора (48,0%), маннита (47,25%), гидроксипропилцеллюлозы (4,00%), диоксида кремния (0,75%)

^b Смешанный в сухом состоянии с гранулами тикагрелора (31,25%) с образованием конечной композиции для получения таблеток

^c F-MELT типа С представляет собой смесь, образованную посредством совместной сушки распылением маннита (65%), микрокристаллической целлюлозы (18%), кросповидона (8%), ксилита (5%) и безводного двухосновного фосфата кальция (4%)

^d Общее количество диоксида кремния, как внутригранулярного (0,23%), так и внегранулярного (0,40%)

^e С удалением во время процесса изготовления

qs quantum satis

Пример 8. Изготовление таблеток.

Таблетки весом 600 мг, содержащие 90 мг тикагрелора, в соответствии с примером 7, изготавливали в соответствии со следующим способом. Коллоидный безводный диоксид кремния, тикагрелор, гидроксипропилцеллюлозу и маннит смешивали в сухом состоянии в мешалке с высоким усилием сдвига в течение приблизительно 5 мин с получением общей массы 9 кг сухих ингредиентов. Затем осуществляли влажное гранулирование посредством добавления жидкости для гранулирования (вода, 18,4% (вес./вес.)) к сухим ингредиентам. Влажную гранулированную смесь размалывали во вращающейся лопастной ситовой мельнице, а затем высушивали в сушилке с псевдоожиженным слоем с температурой воздуха на впуске, составляющей 50°C. После этого следовало размалывание во вращающейся лопастной ситовой мельнице. Конечное смешивание проводили в диффузной мешалке. Содержащие тикагрелор гранулы, коллоидный безводный диоксид кремния, F-MELT типа С, кросповидон и стеарилфумарат натрия затем смешивали вместе в течение приблизительно 20 мин. Конечную смесь прессовали в таблетки с применением механизированного таблеточного пресса.

Было обнаружено, что значения интенсивности прессования таблетки от 7,9 кН до 13,1 кН являются достаточными для обеспечения таблеток, характеризующихся подходящей прочностью на раздавливание (примерно 65 Н). Данные таблетки характеризуются приемлемыми значениями времени распада, скорости растворения, прочности на раздавливание и истираемости.

Также увеличивали масштаб данного способа с применением размеров партии конечной смеси в районе 256 кг. Данные таблетки также характеризуются приемлемыми значениями времени распада, скорости растворения, прочности на раздавливание и истираемости.

Пример 9. Оценка влияния размера частиц лекарственного средства и производственных параметров на свойства таблетки.

Оценивали влияние (i) размера частиц лекарственного вещества, (ii) количества жидкости для гранулирования и (iii) времени добавления воды на изготовление таблетки. Композиция для получения таблеток соответствовала примеру 7, и способ изготовления согласовывался с примером 8, кроме случаев, когда указано иное. Таблетки, полученные в данном исследовании, были круглыми и с плоским фасети-

рованным краем, размером 14 мм. 8 из 10 тестированных партий также были рельефными.

Выбирали две партии лекарственного вещества с низким и высоким значением $D(v, 0,9)$. Время добавления воды варьировали посредством применения 2 или 4 распылительных форсунок. Схема эксперимента представлена в таблице 20. Основными ответами являлись анализ, показатель приемлемости (AV) для изменения содержимого, распадаемость и растворение.

Таблица 20

Схема эксперимента для стадии гранулирования

Партия	Размер частиц лекарственного вещества, $D(v, 0,9)$, мкм	Количество воды, кг	Добавление воды	
			Рассчитанное время, минуты	Количество форсунок
37	22	10	4,3	4
38	11	12	10,3	2
39	22	10	4,3	4
40	22	10	8,6	2
41	11	10	8,6	2
42	11	12	5,2	4
43	22	12	5,2	4
44	11	10	4,3	4
45	11	12	10,3	2
46	22	12	10,3	2

Отбирали образцы всех партий при трех или четырех различных значениях интенсивности прессования перед началом прессования партии таблеток. Кроме того, распадаемость анализировали при каждой интенсивности прессования. Прочность таблетки на раздавливание тестировали в качестве сопротивления разрушению при диаметральной сжатии.

Образец таблеток отбирали для UoDU из составного образца и рассчитывали значение AV.

Кроме того, отбирали образцы таблеток и анализировали в соответствии со способом, предложенным Garcia (Garcia, Thomas et.al. Recommendations for the assessment of blend and content uniformity: modifications to withdrawn FDA draft stratified sampling guidance, J. Pharm. Innov., 2014, (DOI) 10.1007/s12247-014-9207-0), см. ниже. Отбирали образцы из 40 местоположений, 20 местоположений выбирали для анализа ($n=3$). Образцы анализировали для 4 из 10 партий.

Для соответствия критериям допустимости однородности смеси в соответствии с Garcia, RSD всех отдельных результатов должно составлять $<3,0\%$ ($n=1$ в 10 местоположениях) или $<5,0\%$ ($n=3$ в 10 местоположениях при условии, что причина не в аналитической погрешности или погрешности при отборе образцов). Данный критерий применяли для получения сведений для оценки гомогенности.

Отбор проб и анализ внешнего вида проводили в 4-5 случаях. Для оценки распадаемости и истинности образцы отбирали и анализ проводили в примерно 5 случаях.

Анализы растворения проводили в отношении составного образца.

Конечная смесь

Общей целью в отношении конечной смеси является получение однородной смеси, которую можно спрессовать в таблетки, постоянно содержащие необходимую дозу тикагрелора. Анализировали четыре партии, содержащие пробы с низким/высоким количеством воды, небольшим/большим размером частиц лекарственного вещества и коротким/длительным временем добавления воды. Результаты анализа однородности порошкообразной смеси, показанные в табл. 21, подтверждают, что порошкообразная смесь является достаточно гомогенной после конечного смешивания.

Таблица 21

Анализ конечной смеси

Партия	Анализ, % от номинального	Минимум, % от номинального	Максимум, % от номинального	SD, % от целевого
39	96,9	93,3	101,0	2,4
53	98,1	95,6	100,2	1,4
44	98,3	95,2	102,2	2,4
46	99,1	95,4	103,5	2,5

Прессование таблеток

Целью данной однократной операции было прессование смешанного порошка в таблетки, которые постоянно обеспечивают целевые CQA. Результаты определения свойств таблетки включают анализ и UoDU, вес, прочность на раздавливание, толщину, истираемость, распадаемость и растворение.

Анализ и однородность единичных лекарственных форм

Для более тщательной оценки UoDU применяли оценивание на основе способа, предложенного Garcia.

Все отдельные результаты анализа должны находиться в диапазоне от 75,0 до 125,0% целевой силы.

Проходят ASTM E2709/E2810 с применением критерия приемлемости 90% достоверности и 95% покрытия общего количества проанализированных единичных лекарственных форм.

Все партии, которые оценивали посредством данного способа успешно соответствовали критерию, см. табл. 22.

Таблица 22

Отдельный анализ и тест на соответствие ASTM E2709/E2810

Партия	Проанализированные местоположения образца	Среднее значение, % от номинального	Интервал принят для среднего значения ^a	Min. отдельные таблетки, % от номинального	Max. отдельные таблетки, % от номинального	Прохождение или провал теста на соответствие
39	20	97,2	94,1-105,9	93,0	104,6	Прохождение
53	20	97,4	96,2-103,8	90,5	106,8	Прохождение
44	20	98,8	90,8-109,2	95,4	103,7	Прохождение
46	40	97,8	96,2-103,8	87,5	107,1	Прохождение

Рассчитанный интервал для среднего значения партии, которая пройдет тест на соответствие, на основе количества проанализированных таблеток и распределения их содержимого.

Результаты анализа показаны в табл. 23. Результаты показывают, что все партии кроме одной находились в интервале анализа от 95 до 105%.

Таблица 23

Анализ

Партия	Образец	Среднее значение, % от номинального	Min, % от номинального	Max, % от номинального	RSD, %
37	Составной	97,2	94,6	101,7	2,2
38	Составной	98,6	92,8	109,0	4,7
39	Составной	94,5	88,4	97,2	3
40	Составной	98,1	90,2	102,8	3,4
41	Составной	97,4	92,4	100,5	2,1
42	Составной	100,6	94,5	107,1	4,4
43	Составной	97,4	93,2	101,8	2,9
44	Составной	99,4	97,1	102,9	2
45	Составной	95,4	91,1	98,8	2,8
46	Составной	97,5	91,1	98,8	3,3

Вес таблетки

Результаты показаны в табл. 24 ниже. Партии находились в диапазоне от 571 до 615 мг и характеризовались средним значением от 597 до 602 мг. Низкая вариация веса таблетки указывает на хорошую сыпучесть порошка, которая, следовательно, обеспечивает способность доставлять подходящее количество тикагрелора в конечный продукт.

Таблица 24

Значения веса таблетки

Партия	Среднее значение, мг	Min, мг	Max, мг	RSD, %
37	597	571	614	1,0
38	599	587	608	0,8
39	598	584	607	0,9
40	597	583	604	0,7
41	598	586	610	0,9
42	601	587	615	0,9
43	599	580	613	0,9
44	602	586	613	0,8
45	600	584	610	1,0
46	600	588	611	0,9

Прочность на раздавливание, толщина, истираемость и распадаемость таблетки Прочность на раздавливание и распадаемость таблетки в зависимости от интенсивности прессования исследовали посредством получения профиля прессования для каждой партии, см. табл. 25.

Таблица 25

Время распада в секундах (n=6) в зависимости от интенсивности прессования

Партия	8 кН	11 кН	14 кН
37	20	23	26
38	24	22	26
39	21	23	28
40	21	26	29
41	18	19	23
42	18	18	18
43	19	21	21
44	23	24	29
45	18	20	22
46	16	18	24

Значения интенсивности прессования, необходимые для получения прочности на раздавливание 65Н, составляли от 7,9 кН до 13,1 кН между партиями. Было обнаружено, что чем более мелкозернистый материал, измеренный как D (v, 0,1) в гранулах лекарственного вещества, тем ниже интенсивность прессования для достижения такой же прочности таблетки на раздавливание, в данном случае 65 Н.

Время распада таблеток для всех партий во время непрерывного цикла прессования таблеток являлось ниже целевой CQA, составляющей 30 с.

Зависимость распадаемости от интенсивности прессования показана в табл. 25 выше. Присутствует небольшая кривизна с минимумом примерно в интенсивности прессования, применяемой для каждой партии.

Во время непрерывного изготовления партии контролировали среднюю прочность таблетки на раздавливание и истираемость. Результаты показаны в табл. 26.

Таблица 26

Прочность на раздавливание, истираемость и толщина таблетки

Партия	Среднее значение (Н)	Min (Н)	Max (Н)	RSD (%)	Истираемость (% , n=11)	Толщина, мм	RSD, %
37	67	51	73	7,5	0,1	3,80	0,6
38	66	57	74	6,6	0,1	3,70	0,3
39	61	46	72	8,2	<0,1	3,85	0,4
40	64	51	71	7,5	<0,1	3,80	0,3
41	64	56	70	6,7	<0,1	3,78	0,5
42	63	55	75	8,3	<0,1	3,76	0,4
43	61	50	67	7,4	<0,1	3,83	0,6
44	64	57	70	5,2	0,1	3,84	0,4
45	63	49	70	8,3	<0,1	3,75	0,3
46	68	58	84	8,6	0,1	3,75	0,3

Истираемость таблетки составляла 0,1% или меньше, что является низким значением по сравнению с требованием в фармакопее (<1,0%). Время распада было ниже целевой CQA для всех партий.

Результаты показывают лишь небольшую вариацию между и в пределах партий. Высота составляла от 3,7 до 3,8 мм в целом. Немного большая толщина в таких таблетках по сравнению с ранее тестированными таблетками является следствием короткого времени гранулирования и низкого количества жидкости для гранулирования, что обеспечивает менее плотные гранулы и более мелкие размеры частиц. Меньшая интенсивность прессования необходима для получения целевой прочности на раздавливание, составляющей 65Н, применяемой для данных исследований, следовательно, таблетки немного большей толщины.

В заключение, низкая вариация высоты таблетки является показателем устойчивости продукта в отношении оцененных изменений масштаба, установок параметров способа и размера частиц лекарственного вещества.

Внешний вид таблетки

Внешний вид таблеток оценивали визуально. Повреждение края, связанное с корректированием механизма соскабливания, было обнаружено в нескольких случаях, после коррекции повреждения исчезли. Едва видимые пятна слегка розового цвета были видны в одном случае и были вероятнее всего связаны с цветом лекарственного вещества. В целом в любой из партий приставание, прилипание, закупоривание или расслоение не наблюдались.

Растворение таблеток

Количество растворенного тикагрелора через 45 и 60 мин обобщено в табл. 27.

Таблица 27

Степень растворения через 45 и 60 мин, % от указанного на этикетке, (n=6)

Партия	Среднее значение	Min	Max	Среднее значение	Min	Max
	45 минут			60 минут		
37	83	81	87	85	83	89
38	82	80	84	85	82	87
39	84	82	88	86	84	90
40	81	79	83	83	81	85
41	85	80	88	87	82	90
42	84	81	88	86	83	91
43	85	80	87	87	84	89
44	89	87	92	91	89	94
45	84	81	88	87	84	92
46	83	82	86	85	84	89

Количество растворенного тикагрелора соответствовало целевому во всех партиях. Было отмечено, что факторы гранулирования, которые оценивали, слабо влияли на скорость растворения. Повышение растворения по-видимому происходит из-за короткого времени гранулирования, низкого количества жидкости для гранулирования и лекарственного вещества с небольшим размером частиц.

Заключение о прессовании таблеток

Результаты показывают, что стадия прессования таблеток является достаточной для прессования смешанного порошка в таблетки, которые постоянно обеспечивают целевые критические качественные характеристики (CQA). Кроме того, применение перфорирующих инструментов с тиснением в данном исследовании по-видимому не влияет на качество таблеток.

Пример 10. Оценка механизма растворения таблеток.

Измерения отражения сфокусированного луча проводили на сериях гранул тикагрелора и гранул F-melt типа C, каждый с диапазоном размеров частиц.

Механизм растворения таблеток

В устройстве FBRM диаметр датчика составлял примерно 6 мм и на конце датчика имелось сапфировое окно. Время интеграции устанавливали на 5 с. Прибор устанавливали в "грубый режим", а скорость сканирования фокального пятна на 2 м/с. Датчик помещали на 2 см выше лопасти и слегка наклоняли по направлению к потоку. Первичный набор данных содержит значения полного распределения частиц по размеру 1-1000 мкм при времени распределения 5 с. Исходя из этого рассчитывали кинетические кривые с набором данных, на которых показаны фракции различного размера, и фракция 40-100 мкм представляла собой фракцию, выбранную для сравнения. Данная фракция была выбрана, поскольку количество подсчетов было выше для данной фракции. Кроме того, вариабельность между кинетическими профилями была низкой для фракций с большими количествами подсчетов.

Измерения проводили посредством УФ-датчика, который помещали в баню, имеющую щель 2 мм. Среды для растворения представляли собой 900 мл воды с 0,2% tween 80. Скорость лопасти - 75 об/мин. Кроме того, датчик FBRM помещали в баню с целью одновременного измерения частиц в бане.

Результаты показаны на фиг. 4 и 5.

Результаты FBRM на фиг. 4 показывают фракции с различными размерами частиц из гранул API в растворяющей бане. Для всех размеров количество подсчетов изначально повышается в бане и после этого снижается до всего лишь нескольких процентов через 60 мин. Изначальное повышение подсчетов зависит от того, что гранулы добавляют в баню в момент времени ноль и кинетика растворения частиц

медленнее, чем время, которое требуется для распределения частиц в бане. Время, когда возникает пик подсчетов, возможно будет отличаться в зависимости от пути и времени добавления гранул в баню, и следовательно не является существенным в случае, если на оси времени возникает пик. Однако, кинетика уменьшения угловых коэффициентов указывает на то, с какой скоростью частицы растворяются и следовательно можно видеть, что растворение частиц происходит быстрее в течение первых 30 мин и после этого кинетика более медленная.

Результаты FBRM на фиг. 5 показывают фракции с различными размерами частиц из F-melt в растворяющей бане. Для всех размеров изначальное повышение количества частиц можно видеть в течение первых минут, после этого - небольшое снижение в течение нескольких минут перед тем, как количество подсчетов остановится на некотором постоянном значении. Изначальное повышение подсчетов зависит от того, что гранулы добавляют в баню в момент времени ноль. Однако практически постоянное значение количества частиц после этого указывает на то, что растворение частиц F-melt происходит достаточно быстро, в течение первых минут и одновременно, поскольку частицы распределены в бане, и следовательно не наблюдается дополнительное снижение подсчетов частиц. Это судя по всему соответствует материалу F-melt, который в значительной степени содержит высушенный распылением маннит и следовательно предназначен для быстрого растворения.

Вкратце, было обнаружено, что растворение таблеток, в которых преобладают свойства гранул API, тогда как F-Melt обуславливает быструю распадаемость, типичную для диспергирующей в полости рта таблетки. Таким образом, важно предотвратить агрегацию частиц API во время распада и растворения.

Влияние хранения

Модельные гранулы, содержащие тикагрелор, хранили при 40°C при относительной влажности (RH) 75% в течение 1 месяца с целью исследования поведения растворения с применением способа FBRM, описанного выше. Свежие, т.е. не хранившиеся ("модельные"), гранулы получали для сравнения. Результаты показаны на фигурах 6 и 7. Частицы тикагрелора получали от трех различных поставщиков: поставщик 1 ("AZ"); поставщик 2 ("DSM"); поставщик 3 ("Omnichem").

Как для партии модельных гранул, так и для партии хранившихся гранул, содержащих тикагрелор, поставляемый "AZ", оба профиля показывают повышение количества частиц, после чего следует снижение подсчетов. Однако для материала, который хранили при 40°C и 75% RH в течение одного месяца, наблюдали более медленное растворение частиц. Кроме того, в бане остается больше частиц через 60 мин из хранившегося материала. Подобный общий паттерн наблюдали для материала, который поставляли другие поставщики. Более медленное растворение частиц из материала, который хранили, коррелирует со значениями скорости высвобождения тикагрелора. Сравнение данных, показанных на фигурах 6 и 7, показывает, что тикагрелор характеризуется более медленным высвобождением из гранул, которые хранились в течение одного месяца по сравнению с не хранившимися гранулами.

Вкратце, было обнаружено, что поведение модельных гранул, содержащих тикагрелор, после хранения соответствовало поведению выдержанных таблеток. Исходя из этого, пришли к выводу о том, что гранулы лекарственного средства вызывают изменение растворения в выдержанных таблетках.

Пример 11. Эффект хранения в отношении пористости гранул лекарственного средства.

Объем пор и распределение пор по размеру определяли с применением измерения пористости путем внедрения ртути (Micromeritics AutoPore III 9410). Определение проводили в интервале диаметра пор 115 мкм $\geq \Phi \geq$ 0,0030 мкм (30 Å). Поверхностное натяжение и угол смачивания ртути устанавливали на 485 мН/м и 130° соответственно. Поправку контрольного опыта применяли для компенсации сжатия частей системы пенетromетра при высоких значениях давления. Применяемые тестируемые материалы представляли собой гранулы тикагрелора ("3606"), конечную смесь для получения таблетки ("3606 FB"); гранулы F-melt типа C ("F-melt"); частицы тикагрелора от поставщика 1 ("AZ"); частицы тикагрелора от поставщика 2 ("DSM"); частицы тикагрелора от поставщика 3 ("Omnichem").

Чтобы удостовериться, что порозиметр показывает корректное проникновение, перед анализом проводили тест с эталонным материалом на основе силиката алюминия. Один из пенетromетров, применяемых для анализа гранул, применяли для эталонного теста. Результат дал общий объем пор 0,55 см³/г и срединное значение диаметра пор (исходя из объема) 73 Å. Эталонные значения представляют собой 0,56±0,02 см³/г и 75±5 Å, соответственно. Результаты показаны в табл. 28.

Таблица 28

Данные пористости Hg для тестируемых материалов перед и после хранения (1 месяц при 40°C/75% RH)

	Образец	Объем пор, см ³ /г		Срединное значение диаметра пор (об.), мкм		Срединное значение диаметра пор (площадь), мкм/Å		Площадь пор, м ² /г	
		>8	<8	>8	<8	>8	<8	>8	<8
Перед хранением	3606	0,53	0,22	41	0,6	28	42	<0,1	10
	3606 FB	0,67	0,28	29	1,8	20	43	0,1	10
	AZ	0,62	0,23	24	0,9	21	45	0,1	14
	DSM	0,59	0,28	19	1,2	15	44	0,1	13
	Omnichem	0,53	0,28	35	0,5	26	41	<0,1	12
	F-melt	0,76	0,23	25	2,9	19	41	0,1	3
После хранения (1 месяц)	3606	0,55	0,20	40	0,6	24	39	<0,1	8
	3606 FB	0,69	0,26	35	1,7	28	40	<0,1	8
	AZ	0,69	0,23	27	1,1	21	41	0,1	14
	DSM	0,64	0,29	20	1,5	16	41	0,1	12
	Omnichem	0,61	0,18	36	0,5	26	38	<0,1	9
	F-melt	0,80	0,21	28	1,6	23	44	0,1	5

Данные пористости Hg для гранул, в сочетании с данными в примере 10 указывают на то, что сниженная пористость и/или повышенная агрегация вызывают снижение скорости растворения для выдержанных таблеток. Размер частиц лекарственного средства и поверхностные свойства частиц по-видимому оказывают воздействие на параметры способа влажного гранулирования, что приводит в результате к конкретному распределению агрегатов по размеру, что в свою очередь влияет на растворение таблеток.

Пример 12. Эффект размера частиц в отношении растворения после хранения.

Четыре партии таблеток оценивали для исследования эффектов размера частиц в отношении значений скорости растворения таблеток перед и после хранения.

Таблетки получали в соответствии с композицией из примера 7. Параметры, связанные с API (D (v, 0,9)) и изготовлением таблеток (жидкость для гранулирования и время смешивания) показаны в табл. 29.

Таблица 29

Эффект пористости в отношении растворения после хранения

Партия	38	40	43	44
DOE местн.	D (v, 0,9) 11 мкм 12 кг H ₂ O 10 мин.	D (v, 0,9) 22 мкм 10 кг H ₂ O 8,6 мин.	D (v, 0,9) 22 мкм 12 кг H ₂ O 5,2 мин.	D (v, 0,9) 11 мкм 10 кг H ₂ O 4,3 мин.
Данные о растворении				
Данные о месяца, 45 мин.	82,9	83,4	84,0	86,7
40°C, 75RH, 1 месяц в	72,0	73,1	73,0	77,8
открытом состоянии, 45 мин.				
40°C, 75RH, 1 месяц в закрытом состоянии, 45 мин.	76,0	77,0	77,9	81,0
Данные о пористости				
Пористость (<8 мкм) Данные 0 месяца	0,411	0,588	0,516	0,572

Снижение растворения через 1 месяц хранения, как правило, составляло не более приблизительно 10-11%, однако в партии 44 снижение составляло приблизительно 7%.

Пример 13. Эффект размера частиц тикагелора и поверхностных свойств.

Данное исследование проводили для оценки возможных эффектов вариabельности исходного материала среди поставщиков, в основном физических характеристик, таких как размер/форма частиц и поверхностные свойства, в отношении качества и времени распада таблеток.

Партии тестируемых лекарственных веществ показаны в табл. 30.

Таблица 30

Партии лекарственных веществ

Поставщик	Партия	Размер частиц (мкм) D (v, 0,1) / D (v, 0,5) / D (v, 0,9)
AZ Ops (EFA)	128	3/8/19
	AAUA	3/7/18
	AAAU	3/7/18
	AAAS	3/8/23
Omnichem (AOC)	605770005	2/5/13
	605770021A	2/6/14
DSM	LHCYAA4005	3/5/9
	LHCYAA5002	3/6/10

Исследование поверхностных характеристик TOF-SIMS проводили на различных партиях лекарственного средства. Спектры TOF-SIMS получали в режимах определения положительных и отрицательных ионов в режиме с высоким разрешением масс-спектрометра для всех порошков. Для экспериментов использовали TOF.SIMS (ION-TOF GmbH, Германия). 30 кэВ кластеры ионов Bi₃⁺ являлись первичными

ионами. Считывающий электронный прожектор применяли для компенсации заряда поверхности образца.

Образцы анализировали в состоянии поставки посредством сбрасывания порошка с мини-шпателя на двустороннюю клейкую ленту на 1 см² алюминиевой пластине. Пластины подвергали колебанию для обеспечения оседания порошков на клейкой ленте. Избыток порошка сдували посредством чистого CO₂. Данные образцы представляли собой партию 12801, партию AAAU, партию 300000-01 Omnicem и партию LHCYAA4005 DSM. В дополнение к анализу в состоянии поставки, партию LHCYAA4005 DSM криоизмельчали вручную в ступке, наполненной жидким азотом для открытия внутренней части частиц. Криоизмельченный порошок, который получали в результате, наносили как порошки в состоянии поставки.

Масс-спектры высокого разрешения образцов в состоянии поставки получали из областей 500 мкм × 500 мкм с 128×128 пикселей. Масс-спектры высокого разрешения криоизмельченного порошка получали из областей 200 мкм × 200 мкм с 64×64 пикселей. Номинальный размер первичного луча в режиме с высоким разрешением масс-спектрометра составляет примерно 5-6 мкм.

Дополнительно, изображения высокой разрешающей способности по спектру получали для партии порошка LHCYAA4005 DSM перед и после криоизмельчения. Изображения высокой разрешающей способности по спектру представляли собой 200 мкм × 200 мкм (при 1024×1024 пикселя) для образца в состоянии поставки и 100 мкм × 100 мкм (при 512×512 пикселей) для криоизмельченного образца. Таким образом, все изображения соответствовали номинальному диаметру первичного луча 0,2 мкм в режиме с высокой разрешающей способностью по спектру.

Анализ данных проводили с применением программного обеспечения, предоставленного поставщиком прибора (Surface Lab 6.3, Measurement Explorer, ION-TOF GmbH, Германия).

Распределение частиц по размеру: приблизительно 3 мл сухого порошка измеряли при 0,1 бар с применением Malvern Mastersizer 2000.

Порошки тикагрелора характеризуются плохой сыпучестью, о чем свидетельствует, например, большее отношение Хауснера (насыпная плотность/объемная плотность ~1,8-2,0). Значения распределения частиц по размеру (PSD), типичные для трех производителей лекарственных веществ, указаны в табл. 30.

Фракции, характеризующейся большим размером D (v, 0,9), выявленной для поставки AZ Ops, соответствует более удлиненная форма частиц, что, в свою очередь, обеспечивает самую низкую сыпучесть (самое высокое отношение Хауснера).

Для быстро распадающегося состава на основе тикагрелора, вариабельность лекарственного вещества вероятно является важной для контроля в составах.

В дополнение к вариациям PSD лекарственного вещества, полагают, что поверхностные свойства тикагрелора из различных партий могут также способствовать характеристикам таблетки, в частности скорости растворения. Анализ TOF-SIMS различных партий лекарственного средства показал незначительно различающуюся структуру поверхности для одной партии от DSM по сравнению с материалами AZ Ops и Omnicem.

Вкратце, важно контролировать физические свойства лекарственного средства с целью получения надежного крупномасштабного способа изготовления. Было признано, что вариации в отношении формы частиц и потенциальных поверхностных свойств частиц, в частности, могут влиять на свойства конечного продукта.

Пример 14. Оценка стабильности таблеток.

Эффекты хранения в отношении таблеток из примера 7 исследовали после как хранения в открытом состоянии при различных условиях, так и хранения в алюминий/алюминиевых блистерных упаковках с алюминиевой многослойной формовочной фольгой и алюминиевой покрывающей фольгой (блистер Al/Al). Таблетки изготавливали с применением способа в соответствии с таковым из примера 8 выше.

Экспериментальное исследование стабильности при неблагоприятных условиях

Эксплуатационные характеристики диспергирующихся в полости рта таблеток, содержащих тикагрелор, при неблагоприятных условиях в открытом состоянии были показаны во время разработки. Во время исследования диспергирующиеся в полости рта таблетки, содержащие тикагрелор, подвергали в открытой емкости различным условиям температуры и влажности. Посредством хранения таблеток в открытой емкости их подвергали неблагоприятному условию, представляющему собой избыточную влажность, что не происходит при упаковывании в блистер Al/Al.

Протокол исследования стабильности

Условия хранения и протоколы отбора образцов.

Первичные партии для исследования стабильности и вспомогательную партию хранили в соответствии с руководством Q1A ICH. Подробная информация о моментах времени отбора образцов для каждого условия представлена в табл. 31.

Таблица 31

Протокол отбора проб и хранения для первичных исследований стабильности

Условие хранения (°C/%RH) / контейнер	Время (месяцы)				
	0,5	3	6	9	12
5 – контроль	-	(+)	(+)	(+)	(+)
25/60 – блистер	-	+	+	+	+
25/60 – насыпная масса	-	+	+	+	+
40/75 – блистер	-	+	+	-	-
40/75 – насыпная масса	-	+	+	-	-
50/АН – блистер	-	+	-	-	-
Светостабильность ^a	+	-	-	-	-

RH относительная влажность

АН влажность окружающей среды

+ Образец, тестируемый согласно соответствующей схеме

- Без отбора образцов

Блистер блистеры Al/Al

Насыпная масса мешки Al

5°C контрольный образец, подлежащий применению в качестве эталонного образца, при осуществлении описанного теста

() Необязательное тестирование, если изменения наблюдаются при других условиях

^a 1,2 млн люкс-часов видимого света и 200 ватт-час/м² УФ-света; неблагоприятное условие

Тестировали на таблетках, хранившихся в открытой емкости, покрытой алюминиевой фольгой.

Температуру контролировали до $\pm 2^\circ\text{C}$ и влажность контролировали до $\pm 5\%$ RH. Партию для исследования стабильности хранили в открытой емкости в течение не более 1 месяца при следующих климатических условиях: 25°C/60% RH, 30°C/65% RH, 40°C/75% RH и 50°C/amb.

Светостабильность

Анализ светостабильности осуществляли на одной партии из первичного исследования стабильности в соответствии с ICHQ1B.

Тесты стабильности и допустимые пределы.

Стабильность диспергирующихся в полости рта таблеток, содержащих 90 мг тикагрелора, оценивали путем контроля соответствующих химических и физических характеристик во время исследования стабильности. Осуществленное тестирование включало анализ посредством HPLC, продукты разложения посредством HPLC, распадаемость, растворение (0,2% Tween 80), микробиологическую чистоту и прочность таблетки на раздавливание. Анализ на микробиологическую чистоту проводили через 6 месяцев при 40°C/75% RH и через 12, 24 и 36 месяцев при 25°C/60% RH в первичных исследованиях стабильности блистера Al/Al ICH.

Результаты.

Данные о первичной стабильности ICH и вспомогательные данные о стабильности, полученные для таблеток из примера 7 в алюминий/алюминий (Al/Al) блистерных упаковках, представлены в табл. 32-39.

Важные данные о светостабильности ICH, полученные для таблеток из примера 7, хранившихся в открытой емкости, непосредственно подвергающейся действию света, представлены в табл. 40.

Стабильность таблеток из примера 7 тестировали при неблагоприятных условиях, 50°C/влажность окружающей среды (amb) в течение не более 3 месяцев в блистере Al/Al. Результаты данного исследования представлены в табл. 41-44.

Стабильность таблеток из примера 7 тестировали при неблагоприятных условиях, хранении в открытом состоянии (экспериментальное исследование) в течение не более 1 месяца при различных климатических условиях. Результаты можно найти в таблицах 45-48. Стабильность таблеток из примера 7, хранившихся в 4-слойном мешке из алюминиевой фольги (мешок Al, большая упаковка) тестировали при различных условиях в течение не более 6 месяцев. Результаты можно найти в таблицах 49-54.

Таблица 32

Данные о стабильности при 25°C/60%RH таблеток,
партии 51, хранящихся в блистерах Al/Al

Тест		Моменты времени проверки стабильности (месяцы)			
		3	6	9	12
Исходный	Белая круглая выпуклая таблетка	NCH	NCH	NCH	NCH
Описание					
Анализ (% от указанного на этикетке)	100	100	100	100	98
Продукты разложения (% (вес/вес)):					
Неуказанные	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Распадаемость (секунды)	15-28	21-27	21-31	19-33	19-29
Степень растворения (% от указанного на этикетке)					
Среднее значение (45 мин.)	85	85	92	86	85
Диапазон (45 мин.)	83-88	84-87	91-93	84-87	84-86
Среднее значение (60 мин.)	88	90	95	89	88
Диапазон (60 мин.)	86-91	89-91	93-96	88-91	87-90
Содержание воды (% (вес/вес))	0,88	0,87	0,87	0,87	0,90
Прочность на раздавливание (Н) среднее значение	62	65	57	65	56
Диапазон	48-79	53-82	48-64	50-88	45-76
Микробиологическая чистота ^a	Соответствует	NT	NT	NT	Соответствует

^a Общее количество аэробных микроорганизмов (<10³ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов (<10² КОЕ/г) и *Escherichia coli* (должно отсутствовать)
NCH без изменения
NT не тестировали

Таблица 33

Данные о стабильности при 40°C/75%RH таблеток,
партии 51, хранящихся в блистерах Al/Al

Тест	Исходный	Время (месяцы)	
		3	6
Описание	Белая круглая двойковыпуклая таблетка	NCH	NCH
Анализ (% от указанного на этикетке)	100	98	99
Продукты разложения (% (вес/вес)):			
Неуказанные	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	<0,05	<0,05	<0,05
Распадаемость (секунды)	15-28	17-35	17-23
Степень растворения (% от указанного на этикетке)			
Среднее значение (45 мин.)	85	78	88
Диапазон (45 мин.)	83-88	77-79	85-92
Среднее значение (60 мин.)	88	83	92
Диапазон (60 мин.)	86-91	82-83	89-95
Содержание воды (% (вес/вес))	0,88	0,86	0,89
Прочность на раздавливание (Н) среднее значение	62	58	60
Диапазон	48-79	40-81	46-76
Микробиологическая чистота ^a	Соответствует	NT	Соответствует

Общее количество аэробных микроорганизмов ($<10^3$ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов ($<10^2$ КОЕ/г) и *Escherichia coli* (должно отсутствовать) NCH без изменения

NT не тестировали

Таблица 34

Данные о стабильности при 25°C/60%RH таблеток,
партии 52, хранящихся в блистерах Al/Al

Тест		Время (месяцы)			
	Исходный	3	6	9	12
Описание	Белая круглая двойковыпуклая таблетка	NCH	NCH	NCH	NCH
Анализ (% от указанного на этикетке)	99	101	101	101	98
Продукты разложения (% (вес/вес)):					
Неуказанные	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Распадаемость (секунды)	15-25	16-44	19-31	19-39	23-24
Степень растворения (% от указанного на этикетке)					
Среднее значение (45 мин.)	83	79	86	80	77
Диапазон (45 мин.)	79-85	77-81	85-89	79-80	76-79
Среднее значение (60 мин.)	87	84	91	84	82
Диапазон (60 мин.)	83-89	82-85	89-93	84-85	80-83
Содержание воды (% (вес/вес))	0,82	0,80	0,80	0,82	0,83
Прочность на раздавливание (Н) среднее значение	72	81	76	67	64
Диапазон	55-90	66-91	62-86	46-83	54-81
Микробиологическая чистота а	Соответствует	NT	NT	NT	Соответствует

Общее количество аэробных микроорганизмов ($<10^3$ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов ($<10^2$ КОЕ/г) и *Escherichia coli* (должно отсутствовать)

NCH без изменения

NT не тестировали

Таблица 35

Данные о стабильности при 40°C/75%RH таблеток,
партии 52, хранящихся в блистерах А1/А1

Тест		Время (месяцы)	
	Исходный	3	6
Описание	Белая круглая двойковыпуклая таблетка	NCH	NCH
Анализ (% от указанного на этикетке)	99	101	102
Продукты разложения (% (вес/вес)):			
Неуказанные	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	<0,05	<0,05	<0,05
Распадаемость (секунды)	15-25	17-22	13-50
Степень растворения (% от указанного на этикетке)			
Среднее значение (45 мин.)	83	82	80
Диапазон (45 мин.)	79-85	81-83	78-82
Среднее значение (60 мин.)	87	88	84
Диапазон (60 мин.)	83-89	87-89	83-85
Содержание воды (% (вес/вес))	0,82	0,76	0,79
Прочность на раздавливание (Н) среднее значение	72	73	66
Диапазон	55-90	63-84	58-80
Микробиологическая чистота ^а	Соответствует	NT	Соответствует

^а Общее количество аэробных микроорганизмов (<10³ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов (<10² КОЕ/г) и *Escherichia coli* (должно отсутствовать)
NCH без изменения
NT не тестировали

Таблица 36

Данные о стабильности при 25°C/60%RH таблеток,
партии 53, хранящихся в блистерах Al/Al

Среднее значение (60 мин.)	91	90	97	91	90
Диапазон (60 мин.)	90-92	89-91	94-100	90-91	88-92
Содержание воды (% (вес/вес))	0,83	0,84	0,84	0,85	0,84
Прочность на раздавливание (Н) среднее значение	75	73	69	64	64
Диапазон	60-92	60-84	60-83	50-77	45-81
Микробиологическая чистота ^a	Соответствует	NT	NT	NT	Соответствует

^a Общее количество аэробных микроорганизмов ($<10^3$ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов ($<10^2$ КОЕ/г) и *Escherichia coli* (должно отсутствовать)

^b Примесь RRT 1,84

NCH без изменения

NT не тестировали

Таблица 37

Данные о стабильности при 40°C/75%RH таблеток,
партии 53, хранящихся в блистерах Al/Al

Тест	Исходный	Время (месяцы)	
		3	6
Описание	Белая круглая двойковыпуклая таблетка	NCH	NCH
Анализ (% от указанного на этикетке)	98	100	99
Продукты разложения (% (вес/вес)):			
Неуказанные	0,06 ^b	0,06 ^b	0,07 ^b
Всего	0,06	0,06	0,07
Распадаемость (секунды)	15-31	17-25	15-37
Степень растворения (% от указанного на этикетке)			
Среднее значение (45 мин.)	87	91	87
Диапазон (45 мин.)	87-89	88-94	85-90
Среднее значение (60 мин.)	91	94	92
Диапазон (60 мин.)	90-92	92-96	89-94
Содержание воды (% (вес/вес))	0,83	0,81	0,84
Прочность на раздавливание (Н) среднее значение	75	69	66
Диапазон	60-92	55-89	52-78
Микробиологическая чистота ^a	Соответствует	NT	Соответствует

^a Общее количество аэробных микроорганизмов ($<10^3$ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов ($<10^2$ КОЕ/г) и *Escherichia coli* (должно отсутствовать)

^b Примесь RRT 1,84

NCH без изменения

NT не тестировали

Таблица 38

Данные о стабильности при 25°C/60% RH таблеток,
партии 54, хранящихся в блистерах А1/А1

Тест	Исходный		
	Время (месяцы)		
	Исходный	3	6
Описание	Белая круглая таблетка с плоской фаской	NCH	NCH
Анализ (% от указанного на этикетке)	98	99	98
Продукты разложения (% (вес/вес)):			
Неуказанные	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	<0,05	<0,05	<0,05
Распадаемость (секунды)	26-52	35-45	29-41
Степень растворения (% от указанного на этикетке)			
Среднее значение (45 мин.)	93	86	86
Диапазон (45 мин.)	91-94	84-88	85-88
Среднее значение (60 мин.)	95	86	89
Диапазон (60 мин.)	94-95	85-88	86-90
Содержание воды (% (вес/вес))	0,82	0,80	0,80
Прочность на раздавливание (Н) среднее значение	55	NT	66
Диапазон	45-66	NT	58-71
Микробиологическая чистота ^а	Соответствует	NT	NT

^а Общее количество аэробных микроорганизмов (<10³ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов (<10² КОЕ/г) и *Escherichia coli* (должно отсутствовать)

NCH без изменения

NT не тестировали

Таблица 39

Данные о стабильности при 40°C/75%RH таблеток,
партии 54, хранящихся в блистерах A1/A1

Тест	Исходный	Время (месяцы)	
		3	6
Описание	Белая круглая таблетка с плоской фаской	NCH	NCH
Анализ (% от указанного на этикетке)	98	98	98
Продукты разложения (% (вес/вес)):			
Неуказанные	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	<0,05	<0,05	<0,05
Распадаемость (секунды)	26-52	17-43	29-35
Степень растворения (% от указанного на этикетке)			
Среднее значение (45 мин.)	93	77	78
Диапазон (45 мин.)	91-94	75-79	77-80
Среднее значение (60 мин.)	95	80 ^b	80 ^b
Диапазон (60 мин.)	94-95	76-85 ^b	79-82 ^b
Содержание воды (% (вес/вес))	0,82	0,79	0,80
Прочность на раздавливание (Н) среднее значение	55	NT	63
Диапазон	45-66	NT	55-71
Микробиологическая чистота ^a	Соответствует	NT	Соответствует

Общее количество аэробных микроорганизмов (<10³ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов (<10² КОЕ/г) и *Escherichia coli* (должно отсутствовать)

^b Требования стадии 2 были соблюдены (тестировано 12 единиц)

NCH без изменения

NT не тестировали

Светостабильность

Таблица 40

Данные о стабильности, фотостабильности таблеток, партии 51

Тест	Исходный	Время (месяцы)	
		0,5 (образец)	0,5 (эталон)
Описание	Белая круглая двойковыпуклая таблетка	NCH	NT
Анализ (% от указанного на этикетке)	100	98	NT
Продукты разложения (% (вес/вес)):			
Неуказанные	<0,05	0,15 ^b	<0,05
Всего	<0,05	0,15	<0,05
Распадаемость (секунды)	15-28	16-34	NT
Степень растворения (% от указанного на этикетке)			
Среднее значение (45 мин.)	85	84	NT
Диапазон (45 мин.)	83-88	82 – 86	NT
Среднее значение (60 мин.)	88	86	NT
Диапазон (60 мин.)	86-91	84-88	NT
Содержание воды (% (вес/вес))	0,88	1,6	NT
Прочность на раздавливание (Н) среднее значение	62	54	NT
Диапазон	48-79	46-78	NT
Микробиологическая чистота ^a	Соответствует	NT	NT

^a Общее количество аэробных микроорганизмов ($<10^3$ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов ($<10^2$ КОЕ/г) и *Escherichia coli* (должно отсутствовать)

^b Примесь при RRT 0,88

NCH без изменения

NT не тестировали

Исследования стабильности при неблагоприятных условиях

Таблица 41

Данные о стабильности при неблагоприятном условии, 50°C/amb таблеток, партии 51, хранящихся в блистере Al/Al

Тест	Исходный	3 месяца
Описание	Белая круглая двояковыпуклая таблетка	Белая круглая двояковыпуклая таблетка
Анализ (% от указанного на этикетке)	100	99
Продукты разложения (% (вес/вес)):		
Неуказанные	<0,05	<0,05
Всего	<0,05	<0,05
Распадаемость (секунды)	15-28	17-25
Степень растворения (% от указанного на этикетке)		
Среднее значение (45 мин.)	85	80 ^b
Диапазон (45 мин.)	83-88	73 – 88 ^b
Среднее значение (60 мин.)	88	85 ^b
Диапазон (60 мин.)	86-91	78-93 ^b
Содержание воды (% (вес/вес))	0,88	0,87
Прочность на раздавливание (Н) среднее значение	62	52
Диапазон	48-79	46-61
Микробиологическая чистота ^a	Соответствует	Соответствует

^a Общее количество аэробных микроорганизмов (<10³ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов (<10² КОЕ/г) и *Escherichia coli* (должно отсутствовать)

^b Требования стадии 2 были соблюдены (тестировано 12 единиц)

Таблица 42

Данные о стабильности при неблагоприятном условии, 50°C/amb таблеток,
партии 52, хранящихся в блистере Al/Al

Тест	Исходный	3 месяца
Описание	Белая круглая двояковыпуклая таблетка	Белая круглая двояковыпуклая таблетка
Анализ (% от указанного на этикетке)	99	101
Продукты разложения (% (вес/вес)):		
Неуказанные	<0,05	<0,05
Всего	<0,05	<0,05
Распадаемость (секунды)	15-25	13-30
Степень растворения (% от указанного на этикетке)		
Среднее значение (45 мин.)	83	74 ^b
Диапазон (45 мин.)	79-85	68 – 81 ^b
Среднее значение (60 мин.)	87	80 ^b
Диапазон (60 мин.)	83-89	74-87 ^b
Содержание воды (% (вес/вес))	0,82	0,77
Прочность на раздавливание (Н) среднее значение	72	64
Диапазон	55-90	56-80
Микробиологическая чистота ^a	Соответствует	Соответствует

^a Общее количество аэробных микроорганизмов (<10³ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов (<10² КОЕ/г) и *Escherichia coli* (должно отсутствовать)

^b Требования стадии 2 были соблюдены (тестировано 12 единиц)

Таблица 43

Данные о стабильности при неблагоприятном условии, 50°C/amb таблеток, партии 53, хранящихся в блистере Al/Al

Тест	Исходный	3 месяца
Описание	Белая круглая двойковыпуклая таблетка	Белая круглая двойковыпуклая таблетка
Анализ (% от указанного на этикетке)	98,4	99,3
Продукты разложения (% (вес/вес)):		
Неуказанные	0,06 ^b	0,06 ^b
Всего	0,06	0,06
Распадаемость (секунды)	15-31	14-26
Степень растворения (% от указанного на этикетке)		
Среднее значение (45 мин.)	87	87
Диапазон (45 мин.)	87-89	84 – 89
Среднее значение (60 мин.)	91	91
Диапазон (60 мин.)	90-92	88-95
Содержание воды (% (вес/вес))	0,83	0,82
Прочность на раздавливание (Н) среднее значение	75	58
Диапазон	60-92	48-74
Микробиологическая чистота ^a	Соответствует	Соответствует

^a Общее количество аэробных микроорганизмов (<10³ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов (<10² КОЕ/г) и *Escherichia coli* (должно отсутствовать)

^b Примесь RRT 1.84

Таблица 44

Данные о стабильности при неблагоприятном условии, 50°C/amb,
таблеток, партии 54, хранящихся в блистере Al/Al

Тест	Исходный	3 месяца
Описание	Белая круглая таблетка с плоской фаской	NCH
Анализ (% от указанного на этикетке)	98	99
Продукты разложения (% (вес/вес)):		
Неуказанные	<0,05	<0,05
Всего	<0,05	<0,05
Распадаемость (секунды)	26-52	15-22
Степень растворения (% от указанного на этикетке)		
Среднее значение (45 мин.)	93	74 ^b
Диапазон (45 мин.)	91-94	73-76 ^b
Среднее значение (60 мин.)	95	78 ^b
Диапазон (60 мин.)	94-95	76-79 ^b
Содержание воды (% (вес/вес))	0,82	0,78
Прочность на раздавливание (Н) среднее значение	55	57
Диапазон	45-66	52-63
Микробиологическая чистота ^a	Соответствует	Соответствует

^a Общее количество аэробных микроорганизмов (<10³ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов (<10² КОЕ/г) и *Escherichia coli* (должно отсутствовать)

^b Требования стадии 2 были соблюдены (тестировано 12 единиц)

NCH без изменения

Исследования (экспериментальные) стабильности при неблагоприятных условиях в открытом состоянии
Таблица 45. Данные о стабильности при неблагоприятном условии, 25°C/60%RH таблеток, партии 45, хранящихся в открытом состоянии

Тест	Исходный	1 неделя	2 недели	1 месяц
Описание	Белая круглая таблетка с плоской фаской	NCH	NCH	NCH
Анализ (% от указанного на этикетке)	101	NT	NT	97
Продукты разложения (% (вес/вес)):				
Неуказанные	<0,05	NT	NT	<0,05
Всего	<0,05	NT	NT	<0,05
Распадаемость (секунды)	≤60	≤60	≤60	≤60
Степень растворения (% от указанного на этикетке)				
Среднее значение	83	78	79	77 ^a
Диапазон	81-87	75-82	78-82	73-80 ^a
Содержание воды (% (вес/вес))	0,9	2,7	2,3	2,2
Прочность таблетки на раздавливание (Н)	56	23	26	28

^a Требования стадии 2 были соблюдены (тестировано 12 единиц)

NCH без изменения

NT не тестировали

Таблица 46

Данные о стабильности при неблагоприятном условии, 30°C/65%RH таблеток, партии 45, хранящихся в открытом состоянии

Тест	Исходный	1 неделя	2 недели	1 месяц
Описание	Белая круглая таблетка с плоской фаской	NCH	NCH	NCH
Анализ (% от указанного на этикетке)	101	NT	NT	100
Продукты разложения (% (вес/вес)):				
Неуказанные	<0,05	NT	NT	<0,05
Всего	<0,05	NT	NT	<0,05
Распадаемость (секунды)	≤60	≤60	≤60	≤60
Степень растворения (% от указанного на этикетке)				
Среднее значение	83	76 ^a	75 ^a	74 ^a
Диапазон	81-87	73-78 ^a	72-77 ^a	71-76 ^a
Содержание воды (% (вес/вес))	0,9	2,9	2,4	2,2
Прочность таблетки на раздавливание (Н)	56	18	19	20

Требования стадии 2 были соблюдены (тестировано 12 единиц), NCH без изменения, NT не тестировали.

Таблица 47

Данные о стабильности при неблагоприятном условии, 40°C/75%RH
таблеток, партии 45, хранящихся в открытом состоянии

Тест	Исходный	1 неделя	2 недели	1 месяц
Описание	Белая круглая таблетка с плоской фаской	NCH	NCH	NCH
Анализ (% от указанного на этикетке)	101	NT	NT	99
Продукты разложения (% (вес/вес)):				
Неуказанные	<0,05	NT	NT	<0,05
Всего	<0,05	NT	NT	0,10
Распадаемость (секунды)	≤60	≤60	≤60	≤60
Степень растворения (% от указанного на этикетке)				
Среднее значение	83	73 ^a	74 ^a	72 ^a
Диапазон	81-87	70-74 ^a	71-76 ^a	69-75 ^a
Содержание воды (% (вес/вес))	0,9	3,4	2,7	2,4
Прочность таблетки на раздавливание (Н)	56	15	16	15

Требования стадии 2 были соблюдены (тестировано 12 единиц), NCH без изменения, NT не тестировали.

Таблица 48

Данные о стабильности при неблагоприятном условии, 50°C/amb таблеток,
партии 45, хранящихся в открытом состоянии

Тест	Исходный	1 неделя	2 недели	1 месяц
Описание	Белая круглая таблетка с плоской фаской	NCH	NCH	NCH
Анализ (% от указанного на этикетке)	101	NT	NT	99
Продукты разложения (% (вес/вес)):				
Неуказанные	<0,05	NT	NT	<0,05
Всего	<0,05	NT	NT	<0,05
Распадаемость (секунды)	≤60	≤60	≤60	≤60
Степень растворения (% от указанного на этикетке)				
Среднее значение	83	78	77	77
Диапазон	81-87	78-79	75-80	75-78
Содержание воды (% (вес/вес))	0,9	0,3	0,6	0,7
Прочность таблетки на раздавливание (Н)	56	56	53	53

NCH без изменения

NT не тестировали

Таблица 49

Данные о стабильности при 25°C/60% RH диспергирующихся в полости рта таблеток, содержащих 90 мг тикагрелора, партии 51, хранящихся в мешках Al

Тест	Исходный	Время (месяцы)			
		3	6	9	12
Описание	Белая круглая выпуклая таблетка	NCH	NCH	NCH	NCH
Анализ (%)	100	99	100	98	99
Продукты разложения (вес/вес):					
Неуказанные	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Распадаемость (секунды)	28	48	31	37	23
Степень растворения (% от указанного на этикетке)					
Среднее значение	88	89	97	89	89
Диапазон	86-91	85-92	95-101	87-91	85-91
Содержание воды (% (вес/вес))	0,88	0,90	0,90	0,92	0,95
Микробиологическая чистота ^a	Соответствует	NT	NT	NT	NT

^a Общее количество аэробных микроорганизмов (<10³ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов (<10² КОЕ/г) и *Escherichia coli* (должно отсутствовать)

NCH без изменения

NT не тестировали

Таблица 50

Данные о стабильности при 40°C/75% RH диспергирующихся
в полости рта таблеток, содержащих 90 мг тикагрелора,
партии 51, хранящихся в мешках Al

Тест	Исходный	Время (месяцы)	
		3	6
Описание	Белая круглая выпуклая таблетка	NCH	NCH
Анализ (%)	100	99	100
Продукты разложения (%) (вес/вес):			
Неуказанные	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	<0,05	<0,05	<0,05
Распадаемость (секунды)	28	29	25
Степень растворения (% от указанного на этикетке)			
Среднее значение	88	83	92
Диапазон	86-91	81-85	90-95
Содержание воды (%) (вес/вес))	0,88	0,86	0,89
Микробиологическая чистота ^a	Соответствует	NT	Соответствует

^a Общее количество аэробных микроорганизмов (<10³ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов (<10² КОЕ/г) и *Escherichia coli* (должно отсутствовать)

NCH без изменения

NT не тестировали

Таблица 51

Данные о стабильности при 25°C/60% RH диспергирующихся
в полости рта таблеток, содержащих 90 мг тикагрелора,
партии 52, хранящихся в мешках Al

Тест	Исходный	Время (месяцы)			
		3	6	9	12
Описание	Белая круглая выпуклая таблетка	NCH	NCH	NCH	NCH
Анализ (%)	99	99	99	100	99
Продукты разложения (%) (вес/вес):					
Неуказанные	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Распадаемость (секунды)	25	35	54	31	26
Степень растворения (% от указанного на этикетке)					
Среднее значение	87	82	91	83	83
Диапазон	83-89	80-84	88-93	80-85	81-85
Содержание воды (%) (вес/вес))	0,82	0,82	0,85	0,87	0,88
Микробиологическая чистота ^a	Соответствует	NT	NT	NT	NT

^a Общее количество аэробных микроорганизмов ($<10^3$ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов ($<10^2$ КОЕ/г) и *Escherichia coli* (должно отсутствовать)

NCH без изменения

NT не тестировали

Таблица 52

Данные о стабильности при 40°C/75% RH диспергирующихся в полости рта таблеток, содержащих 90 мг тикагрелора, партии 52, хранящихся в мешках Al

Тест	Исходный	Время (месяцы)	
		3	6
Описание	Белая круглая выпуклая таблетка	NCH	NCH
Анализ (%)	99	99	100
Продукты разложения (вес/вес):			
Неуказанные	<0,05	<0,05	<0,05
Всего	<0,05	<0,05	<0,05
Распадаемость (секунды)	25	29	40
Степень растворения (% от указанного на этикетке)			
Среднее значение	87	85	84
Диапазон	83-89	82-87	82-91
Содержание воды (%) (вес/вес)	0,82	0,81	0,86
Микробиологическая чистота ^a	Соответствует	NT	Соответствует

^a Общее количество аэробных микроорганизмов (<10³ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов (<10² КОЕ/г) и *Escherichia coli* (должно отсутствовать)

NCH без изменения

NT не тестировали

Таблица 53

Данные о стабильности при 25°C/60% RH диспергирующихся
в полости рта таблеток, содержащих 90 мг тикагрелора,
партии 53, хранящихся в мешках Al

Тест	Исходный	Время (месяцы)			
		3	6	9	12
Описание	Белая круглая выпуклая таблетка	NCH	NCH	NCH	NCH
Анализ (%)	98	101	100	100	99
Продукты разложения (% (вес/вес)):					
Неуказанные	0,06 ¹	0,05 ¹	0,06 ¹	0,06 ¹	0,06 ¹
Всего	0,06	0,05	0,06	0,06	0,06
Распадаемость (секунды)	31	38	31	31	29
Степень растворения (% от указанного на этикетке)					
Среднее значение	91	89	97	91	90
Диапазон	90-92	87-91	93-100	89-92	90-92
Содержание воды (% (вес/вес))	0,83	0,88	0,89	0,88	0,94
Микробиологическая чистота ^a	Соответствует	NT	NT	NT	NT

¹ Примесь RRT 1,84

^a Общее количество аэробных микроорганизмов (<10³ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов (<10² КОЕ/г) и Escherichia coli (должно отсутствовать)
NCH без изменения
NT не тестировали

Таблица 54

Данные о стабильности при 40°C/75% RH диспергирующихся
в полости рта таблеток, содержащих 90 мг тикагрелора,
партии 53, хранящихся в мешках Al

Тест	Исходный	Время (месяцы)	
		3	6
Описание	Белая круглая выпуклая таблетка	NCH	NCH
Анализ (%)	98	98	99
Продукты разложения (вес/вес):			
Неуказанные	0,06 ¹	0,06 ¹	0,07 ¹
Всего	0,06	0,06	0,07
Распадаемость (секунды)	31	37	23
Степень растворения (% от указанного на этикетке)			
Среднее значение	91	98	92
Диапазон	90-92	94-102	90-93
Содержание воды (%) (вес/вес))	0,83	0,85	0,87
Микробиологическая чистота ^a	Соответствует	NT	Соответствует

¹ Примесь RRT 1,84

^a Общее количество аэробных микроорганизмов (<10³ КОЕ/г), общее объединенное количество дрожжей и плесневых грибов (<10² КОЕ/г) и Escherichia coli (должно отсутствовать)

NCH без изменения

NT не тестировали

Краткое изложение результатов и обсуждение

Первичные исследования стабильности ICH

Данные о стабильности таблеток, хранящихся в блистерах Al/Al, не показали значительного изменения в отношении описания, анализа, продуктов разложения, распадаемости или растворения после 12 месяцев хранения при 25°C/60% RH. В случае хранения при условии ускоренного испытания при 40°C/75% RH через 6 месяцев не продемонстрировано значительного изменения в отношении описания, анализа, продуктов разложения, распадаемости или растворения. В отношении растворения продемонстрировано изменение данных с течением времени, но тенденции не наблюдалось и все результаты соответствуют техническим требованиям.

В отношении содержания воды и микробиологической чистоты не продемонстрировано значительных изменений через 12 месяцев хранения при 25°C/60% RH. В случае хранения при условии ускоренного испытания при 40°C/75%RH через 6 месяцев не продемонстрировано значительных изменений.

Прочность таблетки на раздавливание в общем снижается в результате поглощения влаги, что приводит к размягчению таблеток. Следовательно, подавление поглощения влаги является преимущественным для стабильности таблеток. Однако субъективная твердость таблеток все еще является хорошей, даже если прочность на раздавливание снизилась из-за поглощения влаги.

Светостабильность и неблагоприятное условие

Данные о стабильности для таблеток, хранящихся в открытой емкости, при условиях анализа светостабильности показали, что свет не оказывает значительного влияния на стабильность таблеток. Образование одного продукта разложения наблюдалось при очень низких уровнях в случае таблеток, которые непосредственно подвергались воздействию света. Лекарственный продукт полностью защищен в блистерной упаковке Al/Al, поскольку она непроницаема для света. В случае неблагоприятного условия, представляющего собой 50°C/влажность окружающей среды, не продемонстрировано значительных изменений в отношении описания, анализа, продуктов разложения, распадаемости, растворения, содержания воды или микробиологической чистоты через 3 месяца хранения в блистерах Al/Al.

Экспериментальное исследование стабильности при неблагоприятных условиях

Данные о стабильности, полученные во время экспериментального исследования, показывают, что хранение в течение не более 1 месяца в открытом состоянии, не оказывает отрицательного влияния в отношении описания, анализа, продуктов разложения, распадаемости или растворения. Повышение содержания воды наблюдали для таблеток, хранящихся при условиях влажной среды. Данное увеличение количества воды по-видимому влияет на прочность таблетки на раздавливание, поскольку оно делает таблетки более мягкими. Это неотъемлемое свойство для диспергирующихся в полости рта таблеток, поскольку они предназначены для впитывания воды для быстрого распада.

Пример 15. Исследование относительной биодоступности (исследование А).

В исследовании относительной биодоступности (далее в данном документе называемом клиническим исследованием А) сравнивали диспергирующуюся в полости рта таблетку из примера 7, вводимую с водой (далее - дисперсия для перорального введения) и без воды, с покрытой пленкой таблеткой, содержащей 90 мг тикагрелора. В клиническом исследовании А диспергирующуюся в полости рта таблетку также суспендировали в воде и вводили посредством назогастрального зонда и сравнивали с покрытой пленкой таблеткой.

Композиция для получения диспергирующихся в полости рта таблеток, применяемых в клиническом исследовании А, была идентичной таковой из примера 7 и была изготовлена при размере партии 256 кг.

Покрытая пленкой таблетка, применяемая в клиническом исследовании А, являлась эквивалентом продаваемой на рынке покрытой пленкой таблетке, содержащей тикагрелор.

Профили растворения для диспергирующихся в полости рта и покрытых пленкой таблеток, применяемых в клиническом исследовании А, полученных с применением предложенного способа высвобождения (применяемый отбор образцов вручную, и % растворенного тикагрелора, измеренный посредством УФ), представлены на фигуре 8. Как можно видеть, профили растворения диспергирующихся в полости рта и покрытых пленкой таблеток являются подобными, что *in vivo* приводит в результате к подобному воздействию.

План проведения исследования и методика

Данное исследование представляло собой открытое рандомизированное перекрестное исследование в течение четырех периодов с четырьмя видами лечения с участием здоровых субъектов мужского и женского пола без репродуктивного потенциала, осуществляющееся в одном исследовательском центре. Исследование состояло из периода скринингового исследования в течение максимум 21 дня; четырех периодов лечения, во время которых субъекты проживали в центре до ужина в ночь перед введением дозы тикагрелора (день -1) до по меньшей мере 48 ч после введения дозы; выписывали утром дня 3; и конечного визита в течение 5-10 дней после последнего введения тикагрелора.

Между каждым введением дозы был минимальный период отмывки в течение 7 дней. Субъекты получали однократные дозы тикагрелора посредством 4 различных путей в условиях натощак. После голодания в течение ночи в течение по меньшей мере 10 ч каждый субъект получал однократную дозу каждого средства для лечения в 4 случаях, соответственно. Протокол лечения обобщен в табл. 55.

Таблица 55

Протокол лечения

Вид лечения	Продукт	Введение	Доза
Вид лечения А	Тестируемый продукт	таблетки OD, содержащие тикагрелор, вводимые с 200 мл воды	1 × 90 мг
Вид лечения В	Тестируемый продукт	таблетки OD, содержащие тикагрелор, вводимые без воды	1 × 90 мг
Вид лечения С	Тестируемый продукт	таблетки OD, содержащие тикагрелор, суспендированные в воде, подлежащие введению посредством NG-зонда в желудок (всего 200 мл воды)	1 × 90 мг
Вид лечения D	Эталонный продукт	таблетки IR, содержащие тикагрелор, вводимые с 200 мл воды	1 × 90 мг

Тестируемый продукт: таблетка OD, содержащая 90 мг тикагрелора, в соответствии с примером 7

Эталонный продукт: таблетка IR (с немедленным высвобождением), содержащая 90 мг тикагрелора

Субъекты исследования

36 здоровых субъектов мужского и женского пола (без репродуктивного потенциала) включали в исследование и 30 субъектов завершило его. Все субъекты были здоровыми субъектами мужского или женского пола возрастом 18-55 лет с индексом массы тела от 18,5 до 29,9 кг/м², включая вес по меньшей мере 50 кг и не более 100 кг.

Продолжительность лечения

Продолжительность участия в исследовании для каждого субъекта составляла примерно 7-8 недель, состоящих из скринингового визита (с дня -21 по -1), приема в клиническое отделение (в день -1 каждого периода лечения), 4 проходящих на территории отделения периодов лечения (дни 1-3) с 7-дневным периодом отмывки между введениями экспериментального лекарственного препарата (ИМР) в каждом периоде лечения и визит последующего наблюдения после периода лечения 4.

Субъекты получали однократную дозу ИМР в день 1 каждого из 4 проходящих на территории отделения периодов лечения.

Приверженность к лечению

Введение доз проходило в клиническом отделении ранней фазы PAREXEL. После введения ИМР проводили проверку ротовой полости и рук субъекта. Записывали точный день и время введения ИМР, а также объем воды, сопровождающей введение.

Критерии оценки

Фармакокинетические параметры:

РК-параметры оценивали для тикагрелора (исходный материал) и его активного метаболита AR-C124910XX на основе концентраций в плазме крови.

Первичные РК-параметры:

$C_{\max}$ максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови,

$AUC_{(0-t)}$ площадь под кривой концентрация в плазме крови-время с момента времени ноль по момент последней измеряемой концентрации анализируемого вещества,

AUC площадь под кривой концентрация в плазме крови-время от нуля до бесконечности.

Вторичные РК-параметры:

$t_{\max}$ время для достижения максимальной наблюдаемой концентрации,

$t_{1/2\lambda_z}$ время полувыведения, связанное с наклоном конечной части (λ_z) полулогарифмической кривой концентрация-время,

$MRC_{\max}$ соотношение $C_{\max}$ метаболита и $C_{\max}$ исходного материала, скорректированное в отношении различий в значениях молекулярной массы,

$MRAUC_{(0-t)}$ соотношение $AUC_{(0-t)}$ метаболит $AUC_{(0-t)}$ исходного материала, скорректированное в отношении различий в значениях молекулярной массы,

$MRAUC$ соотношение AUC метаболита и AUC исходного материала, скорректированное в отношении различий в значениях молекулярной массы.

Диагностические РК-параметры были перечислены.

Переменные для оценки безопасности

Переменные для оценки безопасности включали нежелательные явления (АЕ), показатели жизненно-важных функций (кровенное давление и пульс), значения 12-канальной электрокардиограммы (ECG) и лабораторные исследования (гематология, клиническая химия и анализ мочи).

В дополнение к вышеуказанному, также сообщали о результатах физического осмотра, тестах на беременность (только женщины) и применении сопутствующих лекарственных препаратов. Вирусную серологию, тиреотропный гормон (TSH) и фолликулостимулирующий гормон (FSH) (только женщины), коагулирование и содержание в моче лекарственных средств, вызывающих зависимость, спирта и никотина оценивали в отношении соответствия требованиям.

Статистические способы

Определение размера образца.

Исходя из биоэквивалентности в диапазоне 0,80-1,25 для тикагрелора и его активного метаболита AR-C124910XX и вариационного коэффициента (CV) среди субъектов для $C_{\max}$ и AUC тикагрелора и AR-C124910XX, равного 24% или меньше, было необходимо 28 поддающихся оценке субъектов для достижения статистической мощности 90%.

Не более 36 субъектов рандомизировали согласно дизайну Уильямса с 4 последовательностями для 4 периодов и 4 видов лечения: ADBC, BACD, CBDA и DCAB, с целью обеспечения по меньшей мере 28 поддающихся оценке субъектов в конце последнего периода лечения.

Фармакокинетический анализ.

Фармакокинетические параметры обобщали для каждого вида лечения с применением описательных статистических показателей. По мере возможности, были представлены следующие описательные статистические показатели: n, геометрическое среднее, геометрический CV, арифметическое среднее, арифметическое стандартное отклонение, срединное значение, минимум и максимум. Для $t_{\max}$ было представлено только n, срединное значение, минимум и максимум.

Сравнение биодоступности видов лечения A, B и C (тестируемый продукт) и D (эталонный про-

дукт) оценивали в соотношении логарифмически преобразованных $C_{\max}$, AUC_{0-1} и AUC как тикагрелора, так и AR-C124910XX с применением подхода 2-стороннего 90% доверительного интервала (CI), исходя из модели дисперсионного анализа (ANOVA), включающей фиксированные эффекты для вида лечения, последовательности, периода и субъекта в пределах последовательности.

Все РК-параметры были логарифмически преобразованы перед анализом. Оцененные различия в лечении и 90% CI в логарифмической шкале были преобразованы обратно с получением соотношений геометрического среднего для каждой пары видов лечения.

Для исследовательских целей ANOVA, указанный выше, повторяли в отношении случайного эффекта у субъекта в пределах последовательности.

Анализ безопасности.

Все АЕ кодировали с применением Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA) и указывали для каждого субъекта. Результаты измерений показателей жизненно-важных функций, значений гематологии, клинической химии и коагулирования указывали для субъекта и момента времени. Результаты 12-канальной ECG указывали для каждого субъекта и результаты физического осмотра указывали для системы организма для каждого субъекта.

Фармакокинетические результаты

После введения таблеток OD, содержащих 90 мг тикагрелора, с водой, без воды или суспендированных в воде, подлежащих введению посредством NG-зонда, профили концентрации в плазме крови-время для тикагрелора и метаболита AR-C124910XX в общем были подобными профилям после введения таблеток IR, содержащих 90 мг тикагрелора. Профили характеризовались быстрым поглощением тикагрелора с $C_{\max}$, достигнутой в течение срединного $t_{\max}$, составляющего примерно 2 ч после введения дозы, и быстрым образованием метаболита AR-C124910XX в течение срединного значения $t_{\max}$, составляющего 2-3 часа после введения дозы. После достижения $C_{\max}$, концентрация в плазме крови тикагрелора и метаболита AR-C124910XX снижалась при конечном среднем $t_{1/2\lambda_z}$, составляющем 7,99-8,21 ч и 9,35-9,48 ч соответственно. Значения $C_{\max}$ в плазме крови метаболита AR-C124910XX и AUC составляли 27,1-30,0% и 38,2-40,5% для $C_{\max}$ в плазме крови тикагрелора и AUC соответственно.

Полученные средние РК-параметры являлись подобными для 4 видов лечения с использованием тикагрелора и метаболита AR-C124910XX, что позволяет предположить, что скорость поглощения ($C_{\max}$ и $t_{\max}$) и степень поглощения (AUC) среди видов лечения были подобными.

90% CI соотношений геометрического среднего для AUC тикагрелора (90,27, 99,89) и AUC метаболита AR-C124910XX (91,36, 98,42) полностью входили в интервал принятия 80-125%. $C_{\max}$ тикагрелора для таблеток OD с водой была на приблизительно 15% (90% CI: 76,77, 93,78) ниже чем для таблеток IR, тогда как 90% CI для C метаболита AR-C124910XX (82,03, 98,39) входил в интервал 80-125%.

90% CI соотношений геометрического среднего для AUC тикагрелора и AR-C124910XX ([89,81, 100,99] и [91,78, 99,82], соответственно) и $C_{\max}$ тикагрелора и AR-C124910XX ([88,22, 105,79] и [90,53, 104,90] соответственно) после приема таблеток OD, содержащих тикагрелор, без воды, и AUC ([90,26, 98,73] и [93,26, 99,87], соответственно) и $C_{\max}$ ([85,59, 99,25] и [90,83, 103, 74], соответственно) после приема таблеток OD, содержащих тикагрелор, суспендированных в воде, подлежащих введению посредством NG-зонда, полностью входили в интервал принятия 80-125%.

Вариабельность среди субъектов была от низкой до умеренной и была подобной среди видов лечения как для тикагрелора, так и метаболита AR-C124910XX; геометрическое среднее CV% в $C_{\max}$ тикагрелора и метаболита AR-C124910XX составляло примерно 25-34%, и в AUC тикагрелора и метаболита AR-C124910XX составляло примерно 19-44%.

Результаты безопасности

Смертей, серьезного нежелательного явления или АЕ, приводящих к полному прекращению приема IMP во время осуществления данного исследования, не наблюдалось.

Сообщалось в общей сложности о 18 АЕ для 9 (25,0%) субъектов, все были классифицированы как умеренные по интенсивности. Все АЕ устранились к концу исследования.

Наиболее часто сообщаемыми АЕ были головокружение в классе системы органов, относящееся к расстройствам нервной системы, и тромбоз в SOC, относящийся к нарушениям со стороны сосудов, у 2 (5,6%) субъектов, соответственно.

Не наблюдали тенденций в АЕ, клинико-лабораторных значениях, измерениях показателей жизненно-важных функций, показателях 12-канальной ECG и физическом осмотре.

Данное открытое, рандомизированное, перекрестное, исследование в одном центре в течение четырех периодов с четырьмя видами лечения с однократной дозой было предназначено для оценки биодоступности таблеток OD, содержащих тикагрелор, по сравнению с таблетками IR, содержащими тикагрелор, у здоровых субъектов.

Степень поглощения (AUC) после введения таблеток OD, содержащих тикагрелор, с водой, без воды, или суспендированных в воде, подлежащих введению посредством NG-зонда, являлась эквивалентной степени поглощения после введения таблеток IR, содержащих тикагрелор, с 90% CI соотношений геометрического среднего для AUC тикагрелора и метаболита AR-C124910XX, полностью входивших в интервал принятия 80-125%. $C_{\max}$ тикагрелора для таблеток OD, содержащих тикагрелор, с водой явля-

лась на приблизительно 15% (90% CI: 76,77, 93,78) ниже, чем для таблеток IR, содержащих тикагрелор, тогда как 90% CI для $C_{\max}$ метаболита AR-C124910XX, а также $C_{\max}$ тикагрелора и метаболита AR-C124910XX для таблеток OD, содержащих тикагрелор, без воды или суспендированных в воде, подлежащих введению посредством NG-зонда, полностью входили в интервал 80-125%.

(i) Степень поглощения таблеток OD, содержащих 90 мг тикагрелора, вводимых с водой, являлась эквивалентной IR тикагрелора, тогда как его $C_{\max}$ являлась на приблизительно 15% ниже, чем у таблеток IR, содержащих 90 мг тикагрелора.

(ii) Таблетки OD, содержащие 90 мг тикагрелора, вводимые без воды, являлись биоэквивалентными таблеткам IR, содержащим 90 мг тикагрелора.

(iii) Таблетки OD, содержащие 90 мг тикагрелора, суспендированные в воде, вводимые посредством NG-зонда в желудок, являлись биоэквивалентными таблеткам IR, содержащим 90 мг тикагрелора.

Данный результат продемонстрировал, что состав таблеток OD, содержащих тикагрелор, а также пути введения таблеток OD, содержащих тикагрелор, значительно не влияют на фармакокинетические профили тикагрелора и метаболита AR-C124910XX, по сравнению с таблетками IR. В целом в данном исследовании однократные дозы в виде таблеток, содержащих 90 мг тикагрелора, у здоровых субъектов мужского и женского пола без репродуктивного потенциала считались безопасными и хорошо переносимыми.

Фармакокинетические параметры и сравнения в соответствии со стандартными критериями биоэквивалентности представлены в табл. 56.

Таблица 56

Сравнения показателей из клинического исследования А диспергирующейся в полости рта таблетки по сравнению с покрытой пленкой таблеткой, в соответствии с критериями биоэквивалентности

Параметр	Вид лечения	N	Среднее GLS	n	Пара	Соотношение среднего GLS (%)	90% CI
AUC (нг·ч/мл)	A	30	3072	30	A/D	94,96	90,27,
	D	33	3236				99,89
	B	31	3241	31	B/D	95,24	89,81,
	D	33	3404				100,99
	C	33	3220	33	C/D	94,40	90,26,
	D	33	3411				97,73
$C_{\max}$ (нг/мл)	A	30	428,3	30	A/D	84,85	76,77,
	D	33	504,8				93,78
	B	31	500,0	31	B/D	96,61	88,22,
	D	33	517,5				105,79
	C	33	477,9	33	C/D	92,16	85,59,
	D	33	518,6				99,25

ODT - диспергирующаяся в полости рта таблетка

Вид лечения А - ODT с водой. ODT, помещенная на язык, после распада последовательно проглочена с 200 мл воды. Вид лечения В - ODT без воды. ODT, помещенная на язык, после распада последовательно проглочена со слюной. Вид лечения С - ODT, суспендированная в воде и введенная посредством назогастрального зонда (общий введенный объем воды 200 мл). Вид лечения D - покрытая пленкой таблетка, введенная с 200 мл воды.

AUC - площадь под кривой концентрация в плазме крови-время с момента времени ноль до бесконечности; $C_{\max}$ - максимальная (пик) концентрация лекарственного средства в плазме крови после введения однократной дозы; N - все субъекты в совокупности, подлежащей фармакокинетическому анализу; n - все субъекты, включенные в совокупность в статистическом анализе; GLS - геометрическое среднее, рассчитанное методом наименьших квадратов; CI - доверительный интервал.

Пример 16. Оценка биоэквивалентности (исследование В).

Исследование биоэквивалентности (клиническое исследование В) также проводили с участием субъектов из Японии. Исследование представляло собой открытое рандомизированное перекрестное исследование в течение трех периодов с тремя видами лечения с участием здоровых субъектов из Японии

(мужского и женского пола), осуществляющееся в одном исследовательском центре.

Исследование состояло из

(i) скринингового исследования в течение максимум 28 дней;
 (ii) трех периодов лечения, во время которых субъекты проживали в центре до ужина в ночь перед введением дозы тикагрелора (день -1) до по меньшей мере 48 ч после введения дозы; выписывали утром дня 3; и

(iii) конечного визита в течение 5-10 дней после последнего введения тикагрелора.

Между каждым введением дозы был минимальный период отмытки в течение 7 дней. Субъекты получали однократные дозы тикагрелора посредством трех различных путей в условиях натошак. После голодания в течение ночи в течение по меньшей мере 10 ч каждый субъект получал однократную дозу каждого средства для лечения в трех случаях, соответственно. Протокол лечения обобщен в табл. 57.

Таблица 57

Протокол лечения

Вид лечения	Продукт	Введение	Доза
Вид лечения А	Тестируемый продукт (таблетки OD, содержащие 90 мг тикагрелора)	таблетки OD, содержащие тикагрелор, вводимые с 150 мл воды	1 × 90 мг
Вид лечения В	Тестируемый продукт (таблетки OD, содержащие 90 мг тикагрелора)	таблетки OD, содержащие тикагрелор, вводимые без воды	1 × 90 мг
Вид лечения С	Эталонный продукт (таблетки IR, содержащие 90 мг тикагрелора)	таблетки IR, содержащие тикагрелор, вводимые с 150 мл воды	1 × 90 мг

Путь введения являлся пероральным. Пациенты получали однократную дозу либо тестируемого продукта, либо эталонного продукта. Каждый субъект был вовлечен в исследование в течение 7-8 недель.

Образцы крови для определения концентраций в плазме крови как тикагрелора, так и его активного метаболита AR-C124910XX, отбирали для каждого периода лечения: 0 часов (перед введением дозы) и после выведения дозы через 0,5 (30 мин), 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36 и 48 часов (14 образцов за период лечения). Образцы плазмы крови анализировали в отношении тикагрелора и AR-C124910XX с применением утвержденного анализа.

В исследовании диспергирующуюся в полости рта таблетку, содержащую тикагрелор (в соответствии с примером 7), вводили с водой (после пероральной дисперсии) и без воды и сравнивали с покрытой пленкой таблеткой, содержащей 90 мг тикагрелора. Те же партии, что и включенные в клиническое исследование А, применяли для тестируемого продукта и эталонного продукта. Было показано, что диспергирующаяся в полости рта таблетка, содержащая тикагрелор, вводимая с и без воды является биоэквивалентной покрытой пленкой таблетке, содержащей тикагрелор, у субъектов из Японии. Фармакокинетические параметры и сравнения в соответствии со стандартными критериями биоэквивалентности представлены в табл. 58.

Таблица 58

Таблетки, сравниваемые с таблетками IR, содержащими тикагрелор
(совокупность, подлежащая фармакокинетическому анализу)

Пара (тест/эталон)	Параметр (единицы измерения)	n	Геометрическое среднее LS*		Парное сравнение §	
			Тест	Эталон	Соотношение#	90%CI#
OD с водой/IR	AUC (ч. · нг/мл)	41	3515	3595	97,75	94,40, 101,21
	AUC _(0-t) (ч. · нг/мл)	41	3457	3536	97,76	94,46, 101,18
	C _{max} (нг/мл)	41	529,8	568,7	93,16	85,80, 101,15
OD без воды/IR	AUC (ч. · нг/мл)	41	3468	3594	96,50	93,31, 99,80
	AUC _(0-t) (ч. · нг/мл)	41	3406	3534	96,38	93,24, 99,63
	C _{max} (нг/мл)	41	532,7	568,7	93,67	87,88, 99,84

ANOVA: дисперсионный анализ; AUC = площадь под кривой концентрация в плазме крови-время с момента времени ноль до бесконечности; AUQ_(0-t): площадь под кривой концентрация в плазме крови-время с момента времени ноль по момент последней измеряемой концентрации анализируемого вещества; CI: доверительный интервал; C_{max}: максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови; IR: немедленное высвобождение; max: максимум; min: минимум; n: количество субъектов, включенных в статистический сравнительный анализ; OD: диспергирующаяся в полости рта; SD: стандартное отклонение.

* Исходя из парных сбалансированных сравнений и были трансформированы обратно.

Соотношение геометрического среднего и CI были трансформированы обратно и представлены в виде процентного соотношения.

§ Результат на основе ANOVA логарифмически преобразованного фармакокинетического параметра с видом лечения, последовательностью, периодом и субъектом в последовательности в качестве фиксированных эффектов.

Сравнительный пример 17. Оценка выдавливаемых блистерных упаковок.

Исследование проводили с участием 10 испытуемых (7 женщин и 3 мужчины возрастом 22-58 лет) с выдавливаемыми блистерными упаковками.

Каждый индивидуум был обеспечен 10 контурными ячейковыми упаковками блистерного типа, при этом каждая контурная ячейковая упаковка блистерного типа содержала 10 таблеток (100 таблеток на индивидуума в общем). Таблетки являлись идентичными диспергирующимся в полости рта таблеткам из примера 7.

Каждого индивидуума затем просили выдавливать все таблетки таким образом, которым они обычно это делают.

Результаты.

Количество разрушенных таблеток было следующим.

Среднее значение: 2,5 разрушенной таблетки на 100 (т.е. на индивидуума).

Диапазон: 0-7 разрушенных таблеток на 100 (т.е. на индивидуума).

Пример 18. Оценка разрываемых блистерных упаковок.

Тесты, проведенные со стандартными выдавливаемыми алюминий/алюминиевыми блистерными упаковками, приводили в результате к примерно 2,5% разрушенных таблеток (см. сравнительный пример 17). Дополнительное исследование проводили с участием 10 испытуемых (4 женщины и 6 мужчин возрастом 25-53 года) с использованием модифицированных выдавливаемых блистерных упаковок. Модифицированные блистерные упаковки показаны на фиг. 9. Модификация состояла в вырезании треугольной части материала блистерной упаковки в наружном крае, смежном с каждым из блистеров. Вырезание осуществляли с применением фигурного перфорирующего инструмента.

Субъекты в данном исследовании отличались от субъектов в предыдущем исследовании с применением выдавливаемых блистерных упаковок (т.е. исследовании из сравнительного примера 17).

Получали образцы упаковки, включая образцы, содержащие графические элементы, для оценки разрушения таблеток и для того, чтобы увидеть поймут ли пациенты как открыть упаковку. Наружные размеры 172×88 мм.

Каждый индивидуум был обеспечен 10 контурными ячейковыми упаковками блистерного типа, при этом каждая контурная ячейковая упаковка блистерного типа содержала 10 таблеток (100 таблеток на индивидуума в общем). Таблетки являлись идентичными диспергирующимся в полости рта таблеткам из примера 7.

Протокол теста.

Показать блистерную упаковку (10 таблеток) с этикеткой, содержащей графические материалы (текст и символы), испыталелю и сказать примерно следующую формулировку.

"Мы проводим тестирование упаковки с участием десяти индивидуумов, чтобы исследовать, как действует данная упаковка. Мы попросим вас вынуть все таблетки из данной блистерной упаковки. Вы можете начать с любой таблетки в блистерной упаковке. Перед тем как вы начнете вынимать таблетки, пожалуйста посмотрите на данную блистерную упаковку, которая содержит некоторый текст на одной стороне. Затем вы получите идентичную блистерную упаковку, но без какого-либо текста. Из этой блистерной упаковки вы затем должны вынуть все десять таблеток. Таблетки содержат активный ингредиент, Brilinta. Когда вы опустошите одну блистерную упаковку, я положу все таблетки в пластиковый контейнер и затем дам вам другую блистерную упаковку. Вы вынете всего 100 таблеток т.е. 10 блистерных упаковок. Когда все таблетки будут вынуты я задам вам некоторые вопросы."

Затем первую блистерную упаковку с этикеткой дают субъекту. Ее забирают, когда субъект прочел ее. Дают одну блистерную упаковку за раз. Отмечали примерное время прочтения этикетки. Отмечали способ, посредством которого испыталели начинают вынимать таблетки (например, разрывание, выдавливание или другой). Отмечали количество разрушенных таблеток.

Если испыталель выдавливал все таблетки в первой блистерной упаковке, его/ее просили прочесть этикетку снова и побуждали применять разрывание. Затем ожидалось, что испыталель разорвет 9 оставшихся блистерных упаковок.

После теста испыталелям задавали некоторые вопросы для оценки, в том числе следующие.

Насколько легко было вынимать таблетки из блистерной упаковки?

Как вы думаете, данную упаковку легче или сложнее открывать, чем стандартную выдавливаемую блистерную упаковку?

Результаты.

Количество разрушенных таблеток было следующим.

953 таблетки извлекали с применением способа открытия посредством разрыва, из них 1 таблетка была разрушена.

47 таблеток извлекали с применением способа выдавливания, из них 7 таблеток было разрушено.

Данные обобщены в табл. 59.

Таблица 59

Результаты

Пол	Возраст	Начали с разрыва или выдавливания?	Количество выдавленных таблеток	Разрушенные	Количество таблеток, вынутых посредством разрыва	Разрушенные	Легко вынимаются посредством разрыва	Легче разрывать чем выдавливать?
Мужской	27	Выдавливание	10	3	90	0	5	Разрывание
Женский	38	Разрывание	7	1	93	0	4	Разрывание
Мужской	41	Разрывание	0	-	100	0	5	Разрывание
Мужской	39	Выдавливание	10	1	90	0	5	Разрывание
Мужской	53	Выдавливание	10	1	90	0	4	Разрывание
Женский	44	Разрывание	0	-	100	1	4	Одинаково
Женский	46	Разрывание	0	-	100	0	4	Разрывание
Мужской	25	Разрывание	10	1	90	0	4	Одинаково
Мужской	41	Разрывание	0	-	100	0	5	Разрывание
Женский	51	Разрывание	0	-	100	0	3	Выдавливание

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая таблетка, содержащая (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}}-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтоксифенил)циклопентан-1,2-диол в количестве от 10 до 18% по весу таблетки,

по меньшей мере одно средство, предотвращающее слеживание, которое представляет собой коллоидный безводный диоксид кремния, в количестве от 0,5 до 1% по весу таблетки и

по меньшей мере одно вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость;

где таблетка характеризуется прочностью на раздавливание, составляющей от 50 до 150 Н, и временем распада, составляющим менее 60 с, измеренным с использованием способа, изложенного в фармакопейной статье 701 Фармакопеи США;

где по меньшей мере одно вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость, представляет собой предварительную смесь вспомогательного средства, обеспечивающего распадаемость, содержащую маннит, ксилит, безводный двухосновный фосфат кальция, кросповидон и микрокристаллическую целлюлозу, и где предварительная смесь вспомогательного средства, обеспечивающего распадаемость, присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от 50 до 80% по весу таблетки.

2. Фармацевтическая таблетка по п.1, где таблетка характеризуется временем распада, составляющим менее 30 с.

3. Фармацевтическая таблетка по любому из предыдущих пунктов, где таблетка содержит приблизительно 60 мг или приблизительно 90 мг (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}}-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтоксифенил)циклопентан-1,2-диол.

пил]амино}-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диола.

4. Фармацевтическая таблетка по п.3, где таблетка содержит приблизительно 90 мг (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диола.

5. Фармацевтическая таблетка по любому из предыдущих пунктов, где таблетка характеризуется прочностью на раздавливание от 55 до 90 Н.

6. Фармацевтическая таблетка по любому из предыдущих пунктов, где таблетка получена посредством способа, предусматривающего влажное гранулирование (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диола и коллоидного безводного диоксида кремния.

7. Фармацевтическая таблетка по п.6, где способ влажного гранулирования предусматривает влажное гранулирование смеси, содержащей (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол в количестве по меньшей мере приблизительно 35% по весу сухих ингредиентов в смеси.

8. Фармацевтическая таблетка по п.6 или 7, где способ влажного гранулирования предусматривает влажное гранулирование смеси, содержащей (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол в количестве не более приблизительно 70% по весу сухих ингредиентов в смеси.

9. Фармацевтическая таблетка по любому из пп.6-8, где смесь, применяемая в способе влажного гранулирования, содержит указанный коллоидный безводный диоксид кремния в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 1% по весу сухих ингредиентов в смеси.

10. Фармацевтическая таблетка по любому из пп.6-9, где продукт способа влажного гранулирования содержит гранулы, характеризующиеся значением D (v, 0,9), составляющим менее приблизительно 1600 мкм.

11. Фармацевтическая таблетка по любому из пп.6-10, где после завершения стадии влажного гранулирования продукт смешивают со вторым количеством коллоидного безводного диоксида кремния.

12. Фармацевтическая таблетка по п.11, где второе количество коллоидного безводного диоксида кремния составляет от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,6%, предпочтительно от приблизительно 0,3 до приблизительно 0,6% по весу таблетки.

13. Фармацевтическая таблетка по любому из пп.6-12, где таблетка получена посредством способа, предусматривающего влажное гранулирование (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диола;

коллоидного безводного диоксида кремния и связующего.

14. Фармацевтическая таблетка по п.13, где связующее присутствует в смеси для влажного гранулирования в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 2 до приблизительно 6%, предпочтительно от приблизительно 3 до приблизительно 6% по весу сухих ингредиентов в смеси.

15. Фармацевтическая таблетка по любому из предыдущих пунктов, где таблетка содержит одно или несколько смазывающих веществ.

16. Фармацевтическая таблетка по п.15, где смазывающее вещество присутствует в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 2% по весу.

17. Фармацевтическая таблетка по любому из предыдущих пунктов, где таблетка содержит (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 18% по весу таблетки;

гидроксипропилцеллюлозу в количестве от приблизительно 0,9 до приблизительно 2% по весу таблетки;

коллоидный безводный диоксид кремния в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 1% по весу таблетки;

маннит в количестве от приблизительно 47 до приблизительно 67% по весу таблетки;

ксилит в количестве от приблизительно 2,5 до приблизительно 4% по весу таблетки;

безводный двухосновный фосфат кальция в количестве от приблизительно 2 до приблизительно 3,5% по весу таблетки;

микrokристаллическую целлюлозу в количестве от приблизительно 9 до приблизительно 15% по весу таблетки;

кросповидон в количестве от приблизительно 5 до приблизительно 9% по весу таблетки и

стеарилфумарат натрия в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 2% по весу таблетки.

18. Фармацевтическая таблетка по любому из предыдущих пунктов, где (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-

3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол характеризуется распределением частиц по размеру D (v, 0,9), составляющим от приблизительно 5 мкм до приблизительно 50 мкм.

19. Фармацевтическая таблетка по любому из предыдущих пунктов, где (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}-5-(пропилтио)-3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол в основном присутствует в форме полиморфа II.

20. Фармацевтическая таблетка по любому из пп.1-18, где (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}-5-(пропилтио)-3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол в основном присутствует в форме полиморфа III.

21. Способ получения фармацевтической таблетки по любому из предыдущих пунктов, который включает стадию смешивания вместе (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}-5-(пропилтио)-3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диола и коллоидного безводного диоксида кремния наряду с жидкостью или в жидкости с получением таким образом влажного гранулята.

22. Способ по п.21, где смесь влажного гранулята смешивают посредством мешалки с высоким усилием сдвига.

23. Способ по п.21 или 22, который дополнительно предусматривает

(I) высушивание смеси влажного гранулята,

(II) добавление одного или нескольких вспомогательных средств к высушенным гранулятам, а затем

(III) формование смеси в таблетки.

24. Способ по п.23, где одно или несколько вспомогательных средств включают по меньшей мере одно вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость, определенное в п.1, второе количество коллоидного безводного диоксида кремния, определенного в п.11 или 12, и/или смазывающее вещество, определенное в п.15 или 16.

25. Комбинация фармацевтической таблетки по любому из пп.1-20 и блистерной упаковки, где таблетка предоставлена в указанной блистерной упаковке, а указанная блистерная упаковка содержит ячеистый основной лист, который содержит одну или несколько ячеек, и покрывающий лист, связанный с основным листом, где край блистерной упаковки содержит по меньшей мере одну насечку в ячеистом основном листе и покрывающем листе таким образом, что блистерная упаковка выполнена с возможностью разрыва по насечке для открытия ячейки.

26. Комбинация по п.25, где по меньшей мере одна насечка расположена смежно с одной из ячеек.

27. Комбинация по п.25 или 26, где насечка разделяет два участка на краю блистерной упаковки, которые выполнены с возможностью захвата и оттягивания друг от друга для разрыва ячеистого основного листа и покрывающего листа.

28. Комбинация по любому из пп.25-27, где насечка представляет собой щель или разрез.

29. Комбинация по любому из пп.25-28, где самая внутренняя часть насечки находится по меньшей мере в 3 мм от ближайшей ячейки.

30. Комбинация по любому из пп.25-29, где блистерная упаковка содержит по меньшей мере одну насечку, расположенную смежно с каждой ячейкой.

31. Комбинация по любому из пп.25-30, где ячеистый основной лист содержит алюминиевый слой или полимерный слой.

32. Комбинация по п.31, где ячеистый основной лист имеет толщину от приблизительно 100 мкм до приблизительно 200 мкм.

33. Комбинация по любому из пп.25-32, где покрывающий лист содержит алюминиевый слой.

34. Комбинация по п.33, где покрывающий лист имеет толщину от приблизительно 15 мкм до приблизительно 60 мкм.

35. Комбинация по любому из пп.25-34, где блистерная упаковка содержит по меньшей мере две ячейки и дополнительно содержит перфорированную область, которая образует путь разрыва, проходящий между двумя из указанных ячеек.

36. Способ лечения или предупреждения атеротромботических явлений у пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием, при этом способ предусматривает введение фармацевтической таблетки по любому из пп.1-20 пациенту, страдающему таким нарушением или подверженному его развитию.

37. Применение композиции, содержащей

(1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}-5-(пропилтио)-3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол и

по меньшей мере одно вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость,

в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении или предупреждении атеротромботических явлений у пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием, где лекарственный препарат находится в форме фармацевтической таблетки по любому из пп.1-20.

38. Способ по п.36, где атеротромботические явления выбраны из группы, состоящей из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта и заболевания периферических артерий.

39. Применение по п.37, где атеротромботические явления выбраны из группы, состоящей из смер-

ти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда, инсульта и заболевания периферических артерий.

40. Способ лечения или предупреждения тромбоза стента у пациента, которому установили стент для лечения острого коронарного синдрома, при этом способ предусматривает введение фармацевтической таблетки по любому из пп.1-20 указанному пациенту.

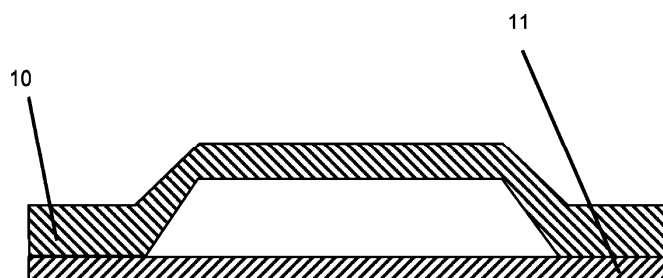
41. Применение композиции, содержащей
(1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил}амино}-5-(пропилтио)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол и
по меньшей мере одно вспомогательное средство, обеспечивающее распадаемость,
в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении или предупреждении тромбоза стента, где лекарственный препарат находится в форме фармацевтической таблетки по любому из пп.1-20.

42. Способ по любому из пп.36, 38 или 40, где способ предусматривает введение указанной фармацевтической таблетки пожилому пациенту.

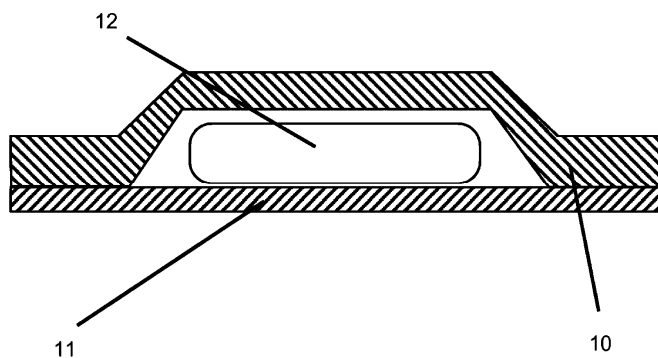
43. Способ по любому из пп.36, 38, 40 или 42, где способ предусматривает введение указанной фармацевтической таблетки пациенту, который перенес инфаркт миокарда или инсульт.

44. Применение по любому из пп.37, 39 или 41, где применение предусматривает введение указанной фармацевтической таблетки пожилому пациенту.

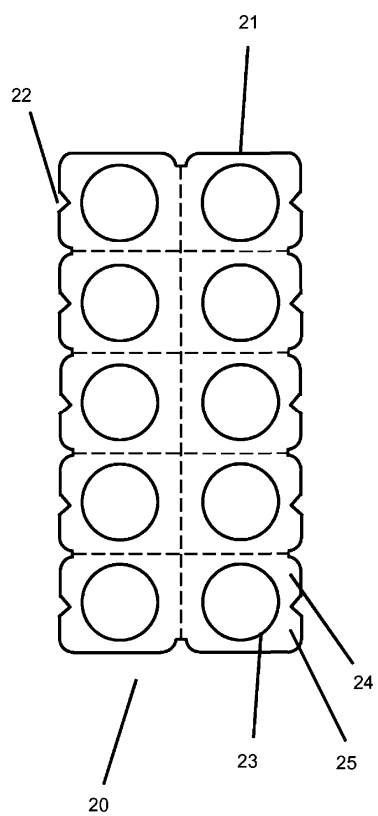
45. Применение по любому из пп.37, 39, 41 или 44, где применение предусматривает введение указанной фармацевтической таблетки пациенту, который перенес инфаркт миокарда или инсульт.



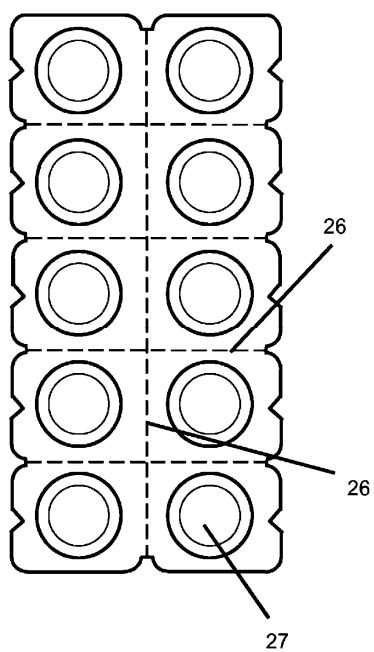
Фиг. 1А



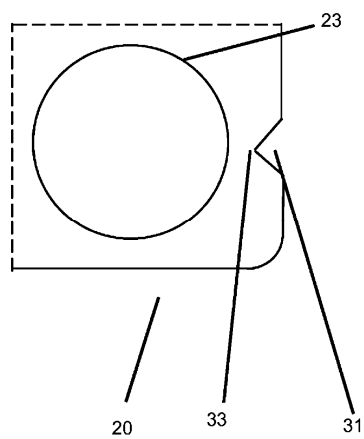
Фиг. 1В



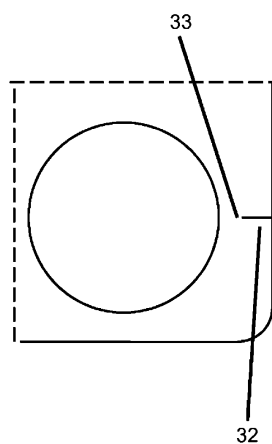
Фиг. 2А



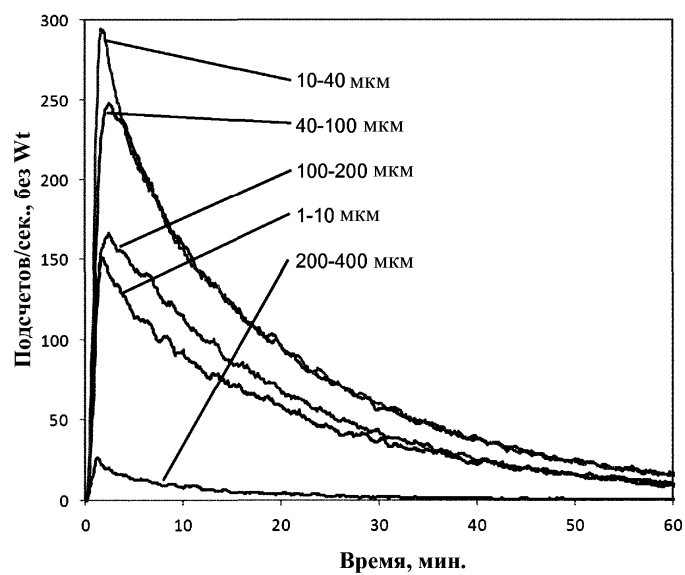
Фиг. 2В



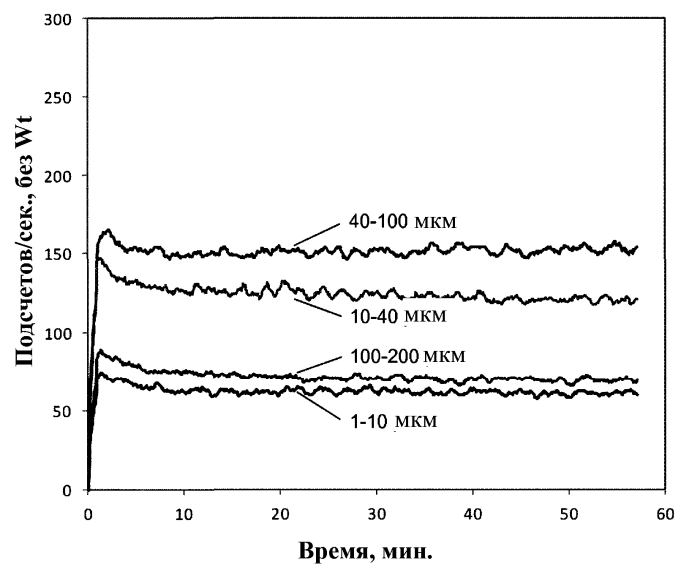
Фиг. 3А



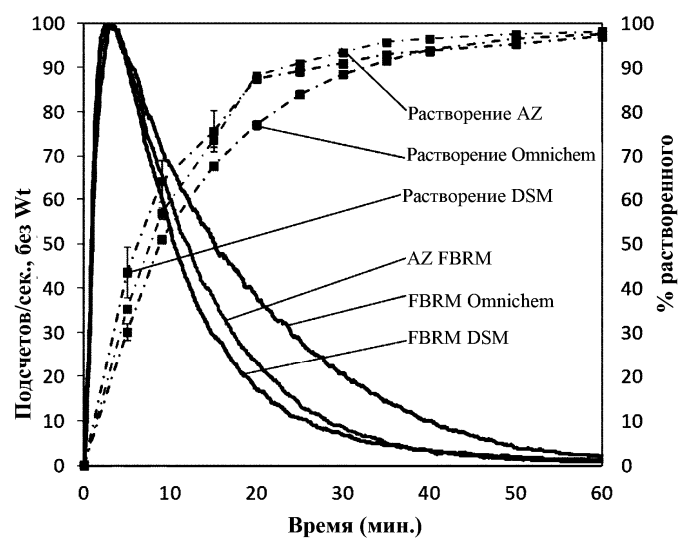
Фиг. 3В



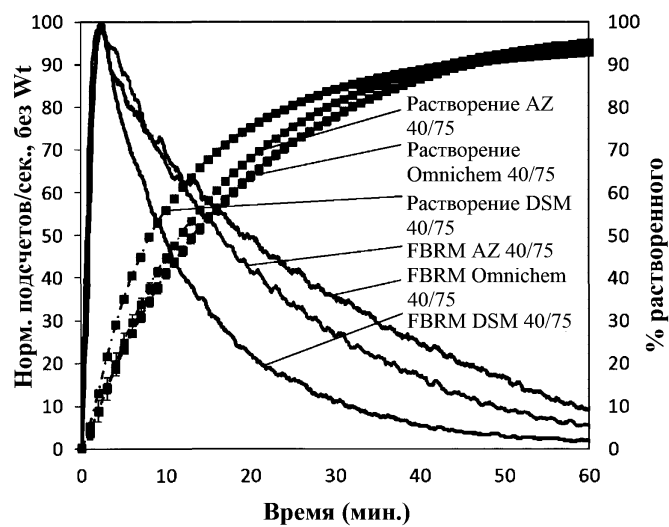
Фиг. 4



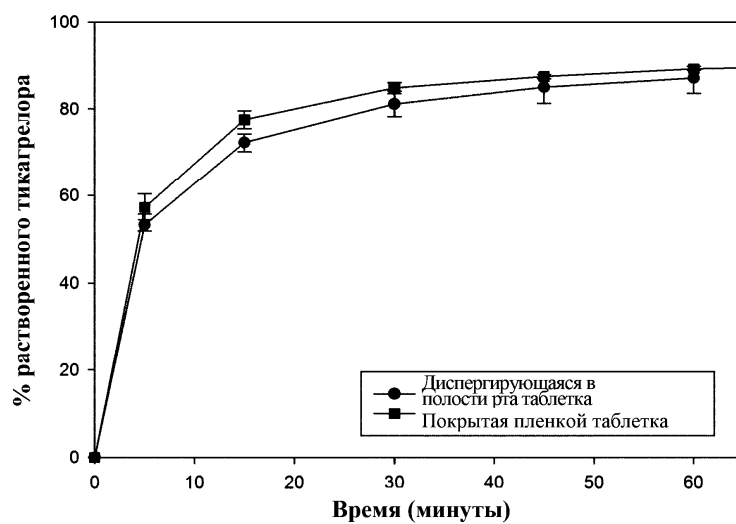
Фиг. 5



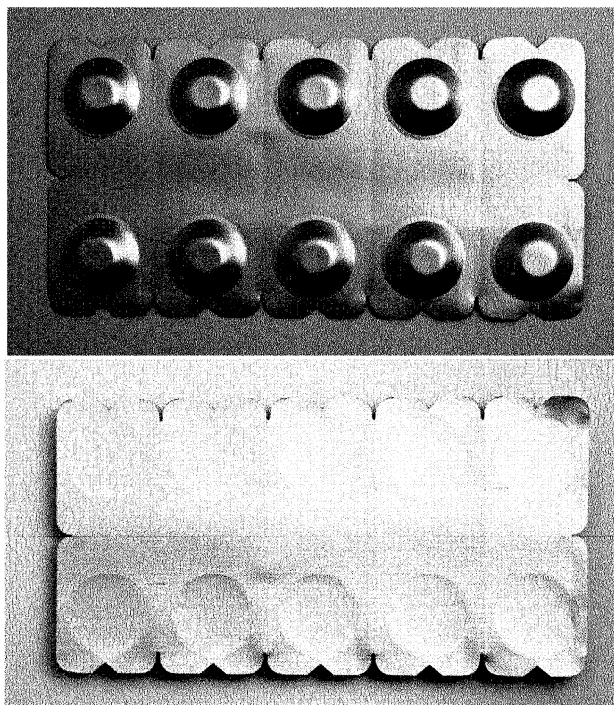
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9

