

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293459 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.24(51) Int. Cl. A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.05.27

(54) КОМБИНИРОВАННЫЕ ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ГОРМОНА

(31) 63/032469

(72) Изобретатель:

(32) 2020.05.29

Алонзо Девид Е., Ульмер Катлен Д.,
Се Миньли (СН)

(33) US

(86) PCT/EP2021/064280

(74) Представитель:

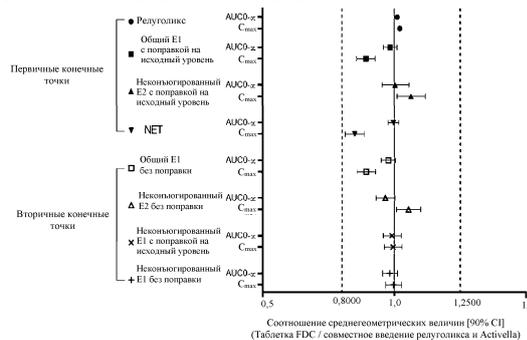
(87) WO 2021/239917 2021.12.02

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(71) Заявитель:

МИОВАНТ САЕНСИС ГМБХ (СН)

(57) Изобретение включает комбинированные твердые лекарственные формы для перорального применения, содержащие 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли и гормонозаместительные лекарственные препараты. Также представлены способы получения и применения твердых лекарственных форм для перорального применения.



A1

202293459

202293459

A1

КОМБИНИРОВАННЫЕ ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 63/032469, поданной 29 мая 2020 г., описание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к комбинированным твердым лекарственным формам для перорального применения антагониста гонадотропин-рилизинг гормона (GnRH) и одного или более гормонозаместительных лекарственных препаратов. Такие лекарственные формы могут предусматривать нехирургическое лечение гормоночувствительных состояний при уменьшении или предотвращении побочных эффектов, как правило, связанных с антагонистом GnRH, таких как снижение минеральной плотности костной ткани. В частности, настоящее изобретение относится к комбинированным лекарственным формам для перорального применения N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевин или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли и одного или более гормонозаместительных лекарственных препаратов. В определенных лекарственных формах один или более гормонозаместительных лекарственных препаратов включают эстрадиол, норэтиндрона ацетат или оба из них.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Гормоночувствительные заболевания женской репродуктивной системы, такие как фибромиома матки, эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение или боль, ассоциированная с фибромиомой матки, эндометриозом или аденомиоз, могут оказывать существенное влияние на качество жизни для многих женщин. Поскольку эти состояния являются

гормоночувствительными, существует интерес к способам лечения, которые включают регуляцию одного или более гормонов, таких как эстроген или прогестерон, с применением агониста GnRH (агониста рецептора GnRH) или антагониста GnRH (антагониста рецептора GnRH). Достижение баланса эстрогена и прогестерона, который облегчает один или более симптомов, а также предотвращает серьезные побочные эффекты, связанные с подавлением гормонов, является сложной задачей. Например, снижение минеральной плотности костной ткани (BMD) может происходить, если уровни эстрадиола падают ниже определенного порога. Снижение минеральной плотности костной ткани с течением времени может приводить к серьезным негативным последствиям, таким как увеличение частоты переломов костей или остеопороз. Подавление прогестерона без одновременного подавления эстрогена может приводить к гиперплазии эндометрия, которая является фактором риска для рака эндометрия. Наоборот, чувствительные к эстрогену или прогестерону симптомы и нарушения могут усугубляться, если уровни эстрогена или прогестерона являются выше верхнего терапевтического предельно допустимого значения. Уравновешивание взаимодействий этих гормонов дополнительно осложняется чувствительностью самих состояний, поскольку не все гормоночувствительные гинекологические состояния реагируют на одинаковые уровни эстрогена или прогестерона.

[0004] Соединение, представляющее собой N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевину, также упоминаемое в данном документе как соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, описано, например, в патенте США № 7300935, № 8058280 и № 10350170 и в публикации заявки на патент США № 2020-0000730. Способы лечения с применением соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, описаны, например, в патенте США № 8735401 и № 9346822 и в публикации заявки на патент США № 2019-0262346.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0005] Настоящее изобретение предусматривает фиксированную комбинацию (также называемую составы с фиксированной комбинацией дозы или комбинированные твердые лекарственные формы для перорального применения), лекарственной формы для перорального применения N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины, также упоминаемую как соединение 1, или ее фармацевтически приемлемую соль и один или более гормонозаместительных лекарственных препаратов. Введение такой комбинации средств может снизить неблагоприятные побочные эффекты, как правило, связанные с антагонистом GnRH. Примеры гормонозаместительных лекарственных препаратов включают эстрадиол (E2) и прогестин, представляющий собой норэтиндрона ацетат (NETA).

[0006] В одном аспекте в данном документе предусмотрена комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения, содержащая приблизительно от 18% до 22% вес/вес N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; приблизительно от 0,3% до 0,7% вес/вес эстрадиола; приблизительно от 0,1% до 0,4% вес/вес норэтиндрона ацетата; приблизительно от 24% до 28% вес/вес маннита; приблизительно от 2% до 6% вес/вес крахмала, выбранного из группы, состоящей из натрия крахмала гликолята, прежелатинизированного крахмала и их комбинации; приблизительно от 0,5% до 3% вес/вес гидроксипропилцеллюлозы; приблизительно от 0,5% до 3% вес/вес стеарата магния; приблизительно от 38% до 42% вес/вес моногидрата лактозы и приблизительно от 1% до 5% вес/вес пленочной оболочки.

[0007] В некоторых вариациях комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или

соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; приблизительно 1 мг эстрадиола; приблизительно 0,5 мг норэтиндрона ацетата; приблизительно 51 мг маннита; приблизительно 9 мг натрия крахмала гликолята; приблизительно 3 мг гидроксипропилцеллюлозы; приблизительно 2 мг стеарата магния; приблизительно 78 мг моногидрата лактозы и приблизительно 7 мг пленочной оболочки.

[0008] В некоторых вариациях комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит крахмал, где крахмал представляет собой натрия крахмала гликолят. В других вариациях крахмал представляет собой прежелатинизированный крахмал. В других вариациях крахмал представляет собой комбинацию натрия крахмала гликолята и прежелатинизированного крахмала. В некоторых вариациях комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно 9 мг натрия крахмала гликолята. В некоторых вариациях комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно от 2% до 3% натрия крахмала гликолята и приблизительно от 2% до 3% прежелатинизированного крахмала.

[0009] В некоторых вариациях комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения количество продукта разложения релуголикса, присутствующего после хранения комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения в течение 6 месяцев при 60°C и комнатной относительной влажности, не превышает 0,5% вес/вес. В некоторых вариациях количество продукта разложения эстрадиола, присутствующего после хранения комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения в течение 6 месяцев при 60°C и комнатной относительной влажности, не превышает 1,4% вес/вес. В определенных вариациях количество продукта разложения норэтиндрона ацетата, присутствующего после хранения комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения в течение 6 месяцев при 60°C и комнатной относительной влажности, не превышает 1,4% вес/вес.

[0010] В одном аспекте способ получения комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения включает получение первой совокупности гранул, содержащей одну или более подпартий, где каждая подпартия содержит N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевину или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, маннит, первую фракцию крахмала и гидроксипропилцеллюлозу; получение второй совокупности гранул, содержащей эстрадиол, норэтиндрона ацетат, вторую фракцию крахмала и моногидрат лактозы; смешивание первой совокупности гранул, и второй совокупности гранул, и стеарата магния с образованием конечной смеси и нанесение пленочной оболочки на конечную смесь.

[0011] В некоторых вариациях способ получения комбинированной лекарственной формы для перорального применения включает распыление водного раствора гидроксипропилцеллюлозы на смесь N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, маннита и первой фракции крахмала в псевдооживленном состоянии с образованием исходной смеси, где исходную смесь высушивают и измельчают с получением подпартии; и где одну или более подпартий смешивают с получением первой совокупности гранул; распыление метанольного раствора эстрадиола и норэтиндрона ацетата на смесь на основе первой фракции моногидрата лактозы в псевдооживленном состоянии с образованием исходной смеси лактозы, где исходную смесь лактозы высушивают, измельчают и смешивают со второй фракцией моногидрата лактозы и второй фракцией крахмала с получением второй совокупности гранул; смешивание указанной первой совокупности гранул с указанной второй совокупностью гранул и стеаратом магния с получением конечной смеси, где конечную смесь подвергают прессованию; и нанесение пленочной оболочки из водной суспензии на конечную смесь и высушивание полученной конечной смеси, покрытой оболочкой, с образованием комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения.

[0012] В некоторых вариациях способа получения комбинированной лекарственной формы для перорального применения вторая совокупность гранул не содержит маннита. В определенных вариациях первая совокупность гранул содержит две подпартии.

[0013] В некоторых вариациях способа получения комбинированной лекарственной формы для перорального применения N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевину или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, маннит и первую фракцию крахмала приводят в псевдооживленное состояние в грануляторе с псевдооживленным слоем с расходом поступающего воздуха, составляющим 400–500 куб. фут/мин., и при температуре 75–80°C.

[0014] В некоторых вариациях способа получения комбинированной лекарственной формы для перорального применения водный раствор гидроксипропилцеллюлозы распыляют со скоростью 250–350 г/мин. и при целевом давлении распыления, составляющем 2,5–4,5 бар.

[0015] В определенных вариациях способа получения комбинированной лекарственной формы для перорального применения исходную смесь высушивают до тех пор, пока измеренная температура на выходе не достигнет по меньшей мере 37°C, и измельчают посредством мельницы, оснащенной ситом с размером ячейки 3 мм, при скорости лопасти, составляющей 930 ± 100 об./мин., с получением первой совокупности гранул.

[0016] В некоторых вариациях способа получения комбинированной лекарственной формы для перорального применения моногидрат лактозы приводят в псевдооживленное состояние в грануляторе с псевдооживленным слоем с расходом поступающего воздуха, составляющим 750–1050 куб. фут/мин., и при температуре 37–43°C.

[0017] В некоторых вариациях способа получения комбинированной лекарственной формы для перорального применения метанольный раствор эстрадиола и норэтиндрона ацетата распыляют со скоростью 550–650 г/мин. и при целевом давлении распыления, составляющем 5 бар.

[0018] В определенных вариациях способа получения комбинированной лекарственной формы для перорального применения исходную смесь лактозы высушивают до тех пор, пока измеренная температура на выходе не достигнет по меньшей мере 46°C, и измельчают посредством мельницы, оснащенной ситом с размером ячейки 0,5 мм, при скорости лопасти, составляющей 2500 ± 125 об./мин.

[0019] В некоторых вариациях способа получения комбинированной лекарственной формы для перорального применения исходную смесь лактозы дополнительно измельчали со второй фракцией моногидрата лактозы и второй фракцией крахмала за 180 ± 15 оборотов.

[0020] В некоторых вариациях способа получения комбинированной лекарственной формы для перорального применения первую совокупность гранул и вторую совокупность гранул смешивают в соотношении приблизительно 55% вес/вес и приблизительно 45% вес/вес соответственно за 70–170 оборотов. В некоторых вариациях смесь первой и второй совокупности гранул смешивают со стеаратом магния с получением конечной смеси.

[0021] В некоторых аспектах комбинированную твердую лекарственную форму для перорального применения получали с помощью любого из вышеуказанных способов.

[0022] Другие цели и преимущества по настоящему изобретению станут очевидными из следующего подробного описания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0023] Варианты осуществления по настоящему изобретению описаны более подробно далее в данном документе со ссылкой на прилагаемые графические материалы, в которых показаны некоторые, но не все варианты осуществления по настоящему изобретению. Подобные числовые обозначения относятся к подобным элементам по всему документу.

[0024] На ФИГ. 1 показана биоэквивалентность в соответствии с рекомендациями FDA между комбинированной твердой лекарственной формой для перорального применения и совместным введением такой же комбинации активных ингредиентов.

[0025] На ФИГ. 2 показана биоэквивалентность в соответствии с рекомендациями ЕМА между комбинированной твердой лекарственной формой для перорального применения и совместным введением такой же комбинации активных ингредиентов.

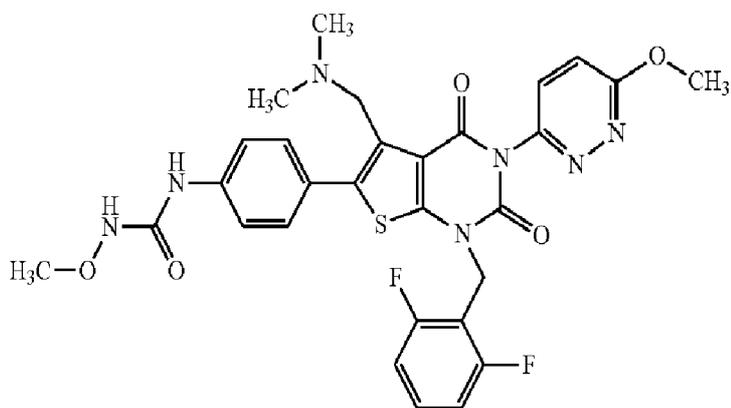
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0026] Как кратко отмечено выше, для средства терапии важно, чтобы соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли и гормонозаместительные лекарственные препараты комбинировались при каждом введении, когда их применяют для лечения гормоночувствительных заболеваний женской репродуктивной системы, таких как фибромиома матки, эндометриоз, аденомиоз, обильные менструальные кровотечения или боль, ассоциированная с фибромиомой матки, эндометриозом или аденомиоз. Эффективное лечение состояний, описанных в данном документе, является сложной задачей. Учитывая гормоночувствительность состояний, способы лечения включают способы, которые направлены на подавление уровней гормонов, в частности уровней эстрогена и прогестерона. Однако подавление уровней гормонов может привести к серьезным побочным эффектам, в том числе снижению минеральной плотности костной ткани и вазомоторным симптомам, таким как «приливы» и ночная потливость. Задача состоит в том, чтобы найти способ лечения соответствующих симптомов состояний, в то же время сводя к минимуму или предотвращая такие побочные эффекты. Эффективность лечения антагонистом GnRH без побочных эффектов гипоэстрогенного состояния требует последовательного и правильного приема пациентом как соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, так и гормонозаместительных лекарственных препаратов без непреднамеренного приема либо отдельно, либо в неправильном соотношении. Таким образом, для обеспечения такого оптимального лечения целесообразным является введение одного комбинированного состава соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли и гормонозаместительных лекарственных препаратов.

[0027] Настоящее изобретение предусматривает комбинированные твердые лекарственные формы для перорального применения, которые обеспечивают биоэквивалентность каждого активного средства (соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли и гормонозаместительных лекарственных препаратов) с вводимыми отдельно составами соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли и других активных средств. Например, комбинированные твердые лекарственные формы для перорального применения, содержащие соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, эстрадиол и норэтиндрона ацетат, обеспечивают биоэквивалентность при введении отдельных составов соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола/норэтиндрона ацетата. Введение комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения вместо отдельных лекарственных форм, как правило, улучшает соблюдение пациентом схемы введения доз и, следовательно, улучшает результаты в отношении как эффективности, так и безопасности (например, минимизация снижения минеральной плотности костной ткани и другие с течением времени побочные эффекты).

[0028] Дополнительно комбинированные твердые лекарственные формы для перорального применения, описанные в данном документе, поддерживают стабильность каждого активного ингредиента в течение продолжительного периода времени, тем самым обеспечивая достаточный срок хранения. Как будет понятно специалистам в данной области техники, стабильность активного ингредиента в течение продолжительного периода времени в фармацевтических составах важна для обеспечения того, чтобы пациенты получали правильную дозу каждого активного ингредиента и минимизировать количества продуктов разложения. Как также должно быть понятно специалистам в данной области техники, при комбинировании активных средств невозможно предсказать, будет ли взаимодействие между активными средствами при совместном составлении, а также могут ли вспомогательные вещества, приемлемые для применения с одним активным веществом, неблагоприятно влиять на стабильность или на биодоступность другого активного ингредиента.

[0029] Применяемое в данном документе соединение 1 представляет собой N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевину. Соединение 1 также известно как релуголикс. Соединение 1 представлено структурой, показанной ниже.



Соединение 1

[0030] Соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтические композиции, включающие соединение 1, могут быть получены с помощью способов, описанных в патенте США № 7300935, патентах США № 8058280, № 9346822, № 9758528, № 10150778, № 10544160, № 10464945 и № 8735401 и публикации заявки на патент США № 2020-0000730.

[0031] По всему тексту настоящего изобретения количество раскрытого соединения 1 относится к количеству соединения 1 в свободной форме, присутствующей в составе. Используемый в данном документе термин «соответствующее количество» относится к количеству фармацевтически приемлемой соли соединения 1, необходимой для получения количества соединения 1 в свободной форме, указанного в составе или способе. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, как рассчитать «соответствующее количество» соли соединения, такое как соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли соединения 1, принимая во внимание разницу в молекулярной массе между соединением в свободной форме и в солевой форме.

Например, приблизительно 40 мг соединения 1 будет соответствовать приблизительно 42,3 мг хлористоводородной соли соединения 1.

[0032] Соли соединения 1 могут представлять собой фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты. Такие соли включают, например, соли с неорганическими кислотами (например, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и т. п.) и соли с органическими кислотами (например, муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, фумаровая кислота, щавелевая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, гиппуровая кислота и т. п.).

[0033] Комбинирование соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли и гормонозаместительных лекарственных препаратов создает некоторые трудности, которые, если не удастся успешно преодолеть, снизят срок годности и эффективность лекарственной формы. Например, требования к составам включают достижение фармакокинетики как соединением 1 или соответствующим количеством его фармацевтически приемлемой соли, так и гормонозаместительными лекарственными препаратами таким образом, чтобы состав являлся биоэквивалентным, когда соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли и гормонозаместительные лекарственные препараты вводят отдельно, а также достижение стабильности каждым из активных ингредиентов в течение продолжительного периода времени.

[0034] Существует несколько путей получения комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения по настоящему изобретению и которые являются объектом настоящего изобретения. Эти лекарственные формы и способы их получения обсуждаются ниже.

Комбинированные твердые лекарственные формы для перорального применения

[0035] Для обеспечения однородности состава таблетки требуется тщательный подбор комбинации вспомогательных веществ и типа составов.

Соединение 1 является чувствительным к температуре и/или влаге, таким образом, неправильно составленное соединение может разрушаться. Таким образом, необходимо, чтобы соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли и гормонозаместительные лекарственные препараты были объединены в структуре лекарственной формы для перорального применения, чтобы поддерживать в ней стабильность и однородность состава, при этом достигая требуемых параметров РК, обсуждаемых в данном документе, и достаточную стабильность для обеспечения срока хранения. В одном аспекте предусмотрена комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения, содержащая приблизительно от 18% до 22% вес/вес соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно от 0,3% до 0,7% вес/вес эстрадиола. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно от 0,1% до 0,4% вес/вес норэтиндрона ацетата. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно от 24% до 28% вес/вес маннита. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно от 2% до 6% вес/вес крахмала. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно от 0,5% до 3% вес/вес гидроксипропилцеллюлозы. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно от 0,5% до 3% вес/вес стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно от 38% до 42% вес/вес моногидрата лактозы. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно от 1% до 5% вес/вес пленочной оболочки.

[0036] Вспомогательное вещество относится к компоненту твердой лекарственной формы для перорального применения, которое не представляет

собой соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, эстрадиол или норэтиндрона ацетат. Комбинированные твердые лекарственные формы для перорального применения могут представлять собой таблетки и на таблетки может быть нанесена пленочная оболочка.

[0037] Масса отдельных вспомогательных веществ будет изменяться в зависимости от нескольких факторов, в том числе от количества соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли и гормонозаместительных лекарственных препаратов, а также от числа и количеств других вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления вспомогательные вещества будут представлены в количестве от приблизительно 70 вес.% до 80 вес.%. Вспомогательные вещества в лекарственных формах, описанных в данном документе, включают маннит; крахмал, выбранный из натрия крахмала гликолята и прежелатинизированного крахмала; гидроксипропилцеллюлозу; стеарат магния и моногидрат лактозы.

[0038] Массовая доля или весовой процент относятся к отношению вещества в смеси к общей массе смеси. Массовые доли или весовые проценты могут быть представлены, например, как вес/вес, % вес/вес или вес.%.

[0039] В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество в композиции представляет собой маннит. В некоторых вариантах осуществления маннит добавляют к первой совокупности гранул, содержащей соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления маннит присутствует с другими вспомогательными веществами.

[0040] В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество, применяемое в композиции, представляет собой лактозу. Применяемая в данном документе лактоза включает безводную лактозу, а также гидраты лактозы, например моногидрат лактозы. В некоторых вариантах осуществления лактозу добавляют ко второй совокупности гранул, содержащей эстрадиол и норэтиндрона ацетат. В некоторых вариантах осуществления лактоза присутствует с другими вспомогательными веществами. В некоторых лекарственных формах по настоящему изобретению лекарственные формы, содержащие лактозу в качестве

основного вспомогательного вещества, являются более стабильными к нагреванию и/или влаге, чем те, которые содержат маннит, или чем те, которые содержат смесь лактозы и маннита, где маннит является основным вспомогательным веществом.

[0041] В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно от 18% до 22% вес/вес соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, приблизительно от 0,3% до 0,7% вес/вес эстрадиола, приблизительно 0,1% до 0,4% вес/вес норэтиндрона ацетата, приблизительно от 24% до 28% вес/вес маннита, приблизительно от 2% до 6% вес/вес крахмала, приблизительно от 0,5% до 3% вес/вес гидроксипропилцеллюлозы, приблизительно от 0,5% до 3% вес/вес стеарата магния, приблизительно от 38% до 42% вес/вес моногидрата лактозы и приблизительно от 1% до 5% вес/вес пленочной оболочки.

[0042] В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно 40 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно 1 мг эстрадиола. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно 0,5 мг норэтиндрона ацетата. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно 51 мг маннита. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно 9 мг натрия крахмала гликолята. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно 3 мг гидроксипропилцеллюлозы. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно 2 мг стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно 78 мг моногидрата лактозы. В некоторых

вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно 7 мг пленочной оболочки.

[0043] В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно 40 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, приблизительно 1 мг эстрадиола, приблизительно 0,5 мг норэтиндрона ацетата, приблизительно 51 мг маннита, приблизительно 9 мг натрия крахмала гликолята, приблизительно 3 мг гидроксипропилцеллюлозы, приблизительно 2 мг стеарата магния, приблизительно 78 мг моногидрата лактозы и приблизительно 7 мг пленочной оболочки.

[0044] В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит крахмал. В некоторых вариантах осуществления крахмал представляет собой натрия крахмала гликолят. В некоторых вариантах осуществления крахмал представляет собой прежелатинизированный крахмал. В некоторых вариантах осуществления крахмал представляет собой комбинацию натрия крахмала гликолята и прежелатинизированного крахмала.

[0045] В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно 9 мг натрия крахмала гликолята. В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма для перорального применения содержит комбинацию натрия крахмала гликолята и прежелатинизированного крахмала. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно от 2% до 3% натрия крахмала гликолята и приблизительно от 2% до 3% прежелатинизированного крахмала. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно 3–6 мг натрия крахмала гликолята и приблизительно 3–6 мг прежелатинизированного крахмала.

[0046] Пленочную оболочку можно применять для способствования уменьшению физического разрушения во время упаковки и хранения, улучшения проглатывания, улучшения вкусовых ощущений, связанных с ингредиентами

лекарственной формы, и придания цвета таблетке. Ингредиенты пленочной оболочки включают без ограничения один или более пленкообразующих веществ, красителей, пигментов или антиоксидантов, веществ, маскирующих вкус лекарственного средства, или веществ, придающих вкусовые качества.

[0047] Примером пленкообразующего вещества является гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC). В некоторых вариантах осуществления HPMC представляет собой гипромеллозу 2910. В некоторых вариантах осуществления пленочная оболочка присутствует в количестве, составляющем меньше 5 вес.% от готовой комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения. В некоторых вариантах осуществления пленочная оболочка присутствует в количестве, составляющем от 1 вес.% до 5 вес.% от готовой комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения. В некоторых вариантах осуществления пленочная оболочка присутствует в количестве, составляющем меньше 10 мг от готовой комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения. В некоторых вариантах осуществления пленочная оболочка присутствует в количестве, составляющем от 1 до 10 мг от готовой комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения. В некоторых вариантах осуществления пленочная оболочка представляет собой коммерческую систему пленочной оболочки, такую как Opadry II[®] Yellow.

[0048] В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит продукт разложения. В некоторых вариантах осуществления продукт разложения представляет собой продукт разложения соединения 1 (релуголикс). В некоторых вариантах осуществления продукт разложения представляет собой продукт разложения эстрадиола. В некоторых вариантах осуществления продукт разложения представляет собой продукт разложения норэтиндрона ацетата.

[0049] В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит продукт разложения соединения 1. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения представляет собой

комбинацию твердой лекарственной формы для перорального применения, где количество продукта разложения соединения 1, присутствующего после хранения указанной комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения в течение 6 месяцев при 60°C и комнатной относительной влажности, не превышает 0,5% вес/вес. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения представляет собой комбинацию твердой лекарственной формы для перорального применения, где количество продукта разложения соединения 1, присутствующего после хранения указанной комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения в течение 6 месяцев при 60°C и комнатной относительной влажности, не превышает 0,4% вес/вес.

[0050] В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит продукт разложения эстрадиола. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения представляет собой комбинацию твердой лекарственной формы для перорального применения, где количество продукта разложения эстрадиола, присутствующего после хранения указанной комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения в течение 6 месяцев при 60°C и комнатной относительной влажности, не превышает 1,4% вес/вес. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения представляет собой комбинацию твердой лекарственной формы для перорального применения, где количество продукта разложения эстрадиола, присутствующего после хранения указанной комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения в течение 6 месяцев при 60°C и комнатной относительной влажности, не превышает 1,3% вес/вес.

[0051] В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит продукт разложения норэтиндрона ацетата. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения представляет собой комбинацию твердой лекарственной формы для перорального применения, где количество продукта разложения норэтиндрона ацетата, присутствующего после

хранения указанной комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения в течение 6 месяцев при 60°C и комнатной относительной влажности, не превышает 1,4% вес/вес. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения представляет собой комбинацию твердой лекарственной формы для перорального применения, где количество продукта разложения норэтиндрона ацетата, присутствующего после хранения указанной комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения в течение 6 месяцев при 60°C и комнатной относительной влажности, не превышает 1,2% вес/вес. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения представляет собой комбинацию твердой лекарственной формы для перорального применения, где количество продукта разложения норэтиндрона ацетата, присутствующего после хранения указанной комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения в течение 6 месяцев при 60°C и комнатной относительной влажности, не превышает 1,0% вес/вес. В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения представляет собой комбинацию твердой лекарственной формы для перорального применения, где количество продукта разложения норэтиндрона ацетата, присутствующего после хранения указанной комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения в течение 6 месяцев при 60°C и комнатной относительной влажности, не превышает 0,7% вес/вес.

[0052] Как упоминалось выше, в некоторых лекарственных формах по настоящему изобретению лекарственные формы, содержащие лактозу в качестве основного вспомогательного вещества, являются более стабильными к нагреванию и/или влаге, чем аналогичные составы, содержащие основную часть из маннита, или чем те, которые содержат смесь лактозы и маннита, где маннит является основным вспомогательным веществом. Например, в сравнении с аналогичными составами на основе лактозы и маннита по настоящему изобретению эти составы, содержащие основную часть из лактозы, являются более стабильными при 60°C и комнатной относительной влажности, чем составы, содержащие основную часть из маннита. Способы для тестирования стабильности составов лекарственных средств

в этих условиях являются хорошо известными из уровня техники и описаны в примерах по настоящему изобретению.

[0053] Следует понимать, что комбинированные твердые лекарственные формы для перорального применения по настоящему изобретению могут включать для всех вариантов осуществления, обсуждаемых выше, различные органические и неорганические вспомогательные вещества. Также другие фармацевтические добавки могут быть включены в комбинированные твердые лекарственные формы для перорального применения по настоящему изобретению. Такие добавки включают без ограничения один или более консервантов, подсластителей и шипучих вспомогательных веществ.

[0054] Определенные варианты осуществления по настоящему изобретению предусматривают прессованную таблетку, покрытую пленочной оболочкой, содержащую соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола и NETA и вспомогательные вещества. Таблетка, покрытая пленочной оболочкой, может содержать приблизительно от 5 до 80% соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления прессованная таблетка может содержать приблизительно от 20% до 50% соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли из расчета на общую массу таблетки, покрытой пленочной оболочкой. В некоторых вариантах осуществления прессованная таблетка может содержать приблизительно от 0,3% до 0,7% эстрадиола и от 0,1% до 0,4% NETA или его соли из расчета на общую массу таблетки, покрытой пленочной оболочкой.

[0055] Примеры вспомогательных веществ включают маннит, натрия крахмала гликолят, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу, стеарат магния, моногидрат лактозы.

[0056] Прессованные таблетки по настоящему изобретению покрыты пленочной оболочкой. Концентрация пленочной оболочки может варьироваться приблизительно до 10% в дополнение к количеству лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления покрытие оболочкой составляет приблизительно от 1% до 5%.

[0057] Подсластитель может скрыть, минимизировать или нейтрализовать горький или металлический вкус. Подсластители включают без ограничения натуральные подсластители, такие как сахароза и сорбит, и искусственные подсластители включают сахарин, аспартам, сукралозу и ацесульфам-К.

[0058] В некоторых вариантах осуществления предусмотрены комбинированные твердые лекарственные формы для перорального применения, полученные с помощью способов, описанных в данном документе.

Фармакокинетика

[0059] В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляют для достижения эффективных уровней в плазме для лечения с помощью соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления состав в дозе 40 мг, вводимый перед приемом пищи в виде одной комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли и гормонозаместительных лекарственных препаратов, обеспечивает концентрацию в плазме крови, составляющую по меньшей мере приблизительно 7,56 нг ч./мл через 1 час после введения дозы. В некоторых вариантах осуществления это обеспечивает концентрацию в плазме крови, составляющую приблизительно 16,2 нг ч./мл через 1 час после введения дозы. В некоторых вариантах осуществления это обеспечивает концентрацию в плазме крови, составляющую приблизительно 28 нг ч./мл через 1 час после введения дозы. В некоторых вариантах осуществления составы, описанные в данном документе, обеспечивают такое же среднее воздействие лекарственного средства у субъектов, как и соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли и гормонозаместительные лекарственные препараты при раздельном совместном введении.

[0060] В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляют для достижения низкой вариабельности фармакокинетических и фармакодинамических эффектов у субъектов. В некоторых вариантах

осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, принимаемая перорально перед приемом пищи, обеспечивает фармакокинетические и фармакодинамические эффекты, которые менее подвержены вариации у субъектов, но при этом обеспечивают такое же среднее воздействие лекарственного средства у субъектов, как и другие варианты осуществления, описанные в данном документе.

[0061] В некоторых вариантах осуществления введение комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения не зависит от приема пищи и обеспечивает необходимые фармакокинетические и фармакодинамические эффекты, которые менее подвержены вариации у субъектов, чем отдельные комбинации.

[0062] Биофармацевтическая система классификации (BCS) классифицирует субстанции лекарственных средств по их растворимости и проницаемости. Например, лекарственное вещество считается хорошо растворимым, если наибольшая дозировка растворима в ≤ 250 мл воды в диапазоне рН 1–7 и высокопроницаемым, если определяется, что степень абсорбции у человека составляет $>90\%$ от введенной дозы по сравнению с внутривенным введением эталонной дозы. Соединение BCS 1 является хорошо растворимым и высокопроницаемым, тогда как соединение BCS 4 является плохо растворимым и характеризуется низкой проницаемостью. В случае соединений BCS 4 после перорального введения на биодоступность и фармакокинетический профиль (PK) или параметры, такие как средняя максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}), среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) и средняя площадь под кривой «концентрация в плазме-время» (AUC), могут положительно или отрицательно влиять: состав, тип выбранных вспомогательных веществ и конкретные вспомогательные вещества. Безопасность и эффективность фиксированного комбинированного продукта для перорального применения зависят от того, находятся ли эти параметры PK в подходящем диапазоне. Соединение 1 представляет собой соединение BCS 4 и, следовательно, для фиксированных комбинированных продуктов для перорального применения, содержащих соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически

приемлемой соли, тип и особенности вспомогательных веществ необходимо тщательно подбирать для достижения целевых фармакокинетических параметров.

[0063] Соответственно, комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения, содержащая 40 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли и гормонозаместительные лекарственные препараты, должна быть составлена таким образом, чтобы достичь скорости солубилизации в желудочно-кишечном тракте и проницаемости, которая не будет отрицательно влиять на требуемый РК профиль лекарственной формы. Таким образом, раскрытая в данном документе, комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по настоящему изобретению может быть сконструирована с выбором комбинации вспомогательных веществ, структуры состава и лекарственной формы для получения требуемого профиля РК.

[0064] Например, если комбинированные твердые лекарственные формы для перорального применения по настоящему изобретению содержат соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли в количестве 40 мг и гормонозаместительные лекарственные препараты и вводятся перорально натощак, например через по меньшей мере 2 часа после приема пищи и не менее чем за 30 минут до следующего приема пищи, средняя максимальная концентрация в плазме крови или C_{\max} для соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от 5 нг/мл до 35 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления среднее значение C_{\max} находится в диапазоне от 10 нг/мл до 30 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления среднее значение C_{\max} находится в диапазоне от 15 нг/мл до 25 нг/мл.

[0065] Кроме того, если комбинированные твердые лекарственные формы для перорального применения по настоящему изобретению содержат соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли в количестве 40 мг и гормонозаместительные лекарственные препараты и вводятся перорально натощак, например через по меньшей мере 2 часа после приема пищи и

не менее чем за 30 минут до следующего приема пищи, средняя площадь под кривой «концентрация в плазме-время» от 0 до 24 часов для соединения 1 или AUC_{0-24} находится в диапазоне от 50 до 200 нг ч./мл или в диапазоне от 75 до 150 нг ч./мл.

[0066] Предпочтительно пациент может принимать комбинированную твердую лекарственную форму для перорального применения до или после приема пищи, что означает, что прием пищи оказывает минимальный эффект в отношении средней AUC в плазме крови по сравнению с состоянием натощак. В некоторых вариантах осуществления 40 мг «независимого от приема пищи состава» лекарственной формы соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли принимают перорально, при этом соотношение средней AUC в плазме крови для введения после приема пищи в сравнении с введением натощак [средняя AUC в плазме крови (после приема пищи)/средняя AUC в плазме крови (натощак)] составляет от 0,9 до 1,1, от 0,95 до 1,05 или 1. В некоторых вариантах осуществления средняя $AUC_{\text{(после приема пищи)}}$ в плазме крови/средняя $AUC_{\text{(натощак)}}$ в плазме крови составляет от 0,8 до 1,25.

[0067] В некоторых вариантах осуществления профиль РК Соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли не зависит от приема пищи. В других вариантах осуществления продемонстрировано, что различия в средних значениях C_{max} и AUC в плазме крови для введения после приема пищи и натощак соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли в количестве 40 мг и гормонозаместительных лекарственных препаратов в составе с немедленным высвобождением являются клинически значимыми на основе зависимости доза-ответ (воздействие-ответ) и/или фармакокинетически-фармакодинамических зависимостей соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли в клинических исследованиях.

[0068] Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения, содержащая 40 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли и гормонозаместительные лекарственные препараты, содержащие определенное количество эстрадиола и NETA, составлена

определенным образом для обеспечения биоэквивалентности совместного введения первой пероральной дозы, составляющей 40 мг, соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, характеризующейся составом, описанным в Примере 2, и второй отдельной гормонозаместительной лекарственной формы для перорального применения, содержащей такое же определенное количество эстрадиола и NETA, если лекарственные формы вводят натощак.

[0069] Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения, содержащая 40 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, при введении после приема пищи демонстрирует 60% снижение среднего значения C_{\max} и 45% снижение средней $AUC_{0-\infty}$ в плазме крови по сравнению с такой же дозировкой, вводимой натощак. Кроме того, комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения, содержащая 40 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли и гормонозаместительные лекарственные препараты, содержащие NETA, составлена определенным образом для обеспечения биоэквивалентности совместного введения первой пероральной дозы, составляющей 40 мг, соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, характеризующейся составом, описанным в Примере 2, и второй отдельной гормонозаместительной лекарственной формы для перорального применения, содержащей NETA, если лекарственные формы вводят после приема пищи.

[0070] Как отмечено выше, предпочтительным может быть обеспечение комбинированной твердой лекарственной формы для перорального введения соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, которую можно вводить независимо от приема пищи. Отсутствие влияния приема пищи на биодоступность устанавливается, если 90-процентный доверительный интервал для соотношения средних геометрических значений популяции между обработками после приема пищи и натощак, основанный на логарифмически преобразованных данных, содержится в пределах эквивалентности от 80 до 125 процентов как для $AUC_{0-\infty}$ (AUC_{0-t} , если это

подходит), так и для среднего значения C_{\max} , или если продемонстрировано, что клиническая значимость влияния приема пищи является незначительной.

[0071] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления предусмотрена твердая лекарственная форма для перорального применения соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, которая характеризуется 90-процентным доверительным интервалом для соотношения средних геометрических значений популяции между обработками после приема пищи и натощак, основанным на логарифмически преобразованных данных, которые содержатся в пределах эквивалентности от 70 до 135 процентов для соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, $AUC_{0-\infty}$ или AUC_{0-t} , или от 80 до 125 процентов.

[0072] В некоторых вариантах осуществления предусмотрена твердая лекарственная форма для перорального применения с немедленным высвобождением соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, которая характеризуется 90-процентным доверительным интервалом для соотношения средних геометрических значений популяции между обработками после приема пищи и натощак, основанным на логарифмически преобразованных данных, которые содержатся в пределах эквивалентности от 70 до 135 процентов для соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, среднего значения C_{\max} , и или от 80 до 125 процентов.

[0073] В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по варианту осуществления, содержащая соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли в количестве 40 мг и гормонозаместительные лекарственные препараты, содержащие эстрадиол и NETA в составе с немедленным высвобождением, характеризуется 90-процентным доверительным интервалом для соотношения средних геометрических значений популяции между обработками после приема пищи и натощак, основанным на логарифмически преобразованных данных, которые содержатся в пределах эквивалентности от 70 до 135 процентов

для соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, $AUC_{0-\infty}$ или AUC_{0-t} , или от 80 до 125 процентов.

[0074] В некоторых вариантах осуществления комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по варианту осуществления, содержащая соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли в количестве 40 мг и гормонозаместительные лекарственные препараты, содержащие эстрадиол либо отдельно, либо в комбинации с NETA в составе с немедленным высвобождением, характеризуется 90-процентным доверительным интервалом для соотношения средних геометрических значений популяции между обработками после приема пищи и натощак, основанным на логарифмически преобразованных данных, которые содержатся в пределах эквивалентности от 70 до 135 процентов для соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, среднего значения C_{max} , или от 80 до 125 процентов.

[0075] В некоторых вариантах осуществления было продемонстрировано, что различия в средних значениях C_{max} и среднем значении AUC для введения после приема пищи и натощак комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения по варианту осуществления, содержащей соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли в количестве 40 мг и гормонозаместительные лекарственные препараты, содержащие NETA, в составе с немедленным высвобождением, являются клинически значимыми на основе зависимости доза-ответ (воздействие-ответ) и/или фармакокинетически-фармакодинамических зависимостей соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли в клинических исследованиях.

[0076] Комбинированные твердые лекарственные формы для перорального применения по настоящему изобретению, содержащие соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли в количестве 40 мг и гормонозаместительные лекарственные препараты в составе с немедленным высвобождением и вводимые перорально натощак, т. е. через по меньшей мере 2 часа после приема пищи и не менее чем за 30 минут до

следующего приема пищи, характеризуются средним значением $T_{1/2}$ в плазме крови для соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, составляющим от приблизительно 37 до приблизительно 42 часов.

Способы получения комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения

[0077] В другом аспекте предусмотрен способ получения комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения, включающий:

а) получение первой совокупности гранул, содержащих N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевину или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, маннит, первую фракцию крахмала, гидроксипропилцеллюлозу и необязательно первую фракцию стеарата магния;

б) получение второй совокупности гранул, содержащей эстрадиол, норэтиндрона ацетат, вторую фракцию крахмала, моногидрат лактозы и необязательно стеарат магния, где если первую фракцию стеарата магния добавляют на стадии (а), вторую фракцию стеарата магния добавляют на стадии (б); и

с) смешивание первой совокупности гранул, и второй совокупности гранул, и необязательно стеарата магния, если стеарат магния не добавляли ни на стадии (а), ни на стадии (б), с образованием конечной смеси; и

д) нанесение пленочной оболочки на конечную смесь.

[0078] В некоторых вариантах осуществления способ получения комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения включает:

а) распыление водного раствора гидроксипропилцеллюлозы на смесь N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-

метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, маннита, первой фракции крахмала и необязательно первой фракции стеарата магния в псевдооживленном состоянии с образованием исходной смеси, где исходную смесь высушивают и измельчают с получением первой совокупности гранул;

b) распыление метанольного раствора эстрадиола и норэтиндрона ацетата на смесь на основе первой фракции моногидрата лактозы в псевдооживленном состоянии с образованием исходной смеси лактозы, где исходную смесь лактозы высушивают, измельчают и смешивают со второй фракцией моногидрата лактозы, второй фракцией крахмала и необязательно стеаратом магния, где если первую фракцию стеарата магния добавляют на стадии (a), вторую фракцию стеарата магния добавляют на стадии (b) с получением второй совокупности гранул;

c) смешивание указанной совокупности гранул с указанной второй совокупностью гранул и необязательно стеаратом магния, если стеарат магния не добавляли ни на стадии (a), ни на стадии (b), с получением конечной смеси, где конечную смесь подвергают прессованию; и

d) нанесение пленочной оболочки из водной суспензии на конечную смесь и высушивание полученной конечной смеси, покрытой оболочкой, с образованием комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения.

[0079] В некоторых вариантах осуществления способ получения комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения включает:

a) получение первой совокупности гранул, содержащей одну или более подпартей, где каждая подпартия содержит N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевину или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, маннит, первую фракцию крахмала и гидроксипропилцеллюлозу;

b) получение второй совокупности гранул, содержащей эстрадиол, норэтиндрона ацетат, вторую фракцию крахмала и моногидрат лактозы; и

с) смешивание первой совокупности гранул, и второй совокупности гранул, и стеарата магния с образованием конечной смеси и

d) нанесение пленочной оболочки на конечную смесь.

[0080] В некоторых вариантах осуществления способ получения комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения включает:

a) распыление водного раствора гидроксипропилцеллюлозы на смесь N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, маннита и первой фракции крахмала в псевдооживленном состоянии с образованием исходной смеси, где исходную смесь высушивают и измельчают с получением подпартии; и где одну или более подпартий смешивают с получением первой совокупности гранул;

b) распыление метанольного раствора эстрадиола и норэтиндрона ацетата на смесь на основе первой фракции моногидрата лактозы в псевдооживленном состоянии с образованием исходной смеси лактозы, где исходную смесь лактозы высушивают, измельчают и смешивают со второй фракцией моногидрата лактозы и второй фракцией крахмала с получением второй совокупности гранул;

с) смешивание указанной первой совокупности гранул с указанной второй совокупностью гранул и стеаратом магния с получением конечной смеси, где конечную смесь подвергают прессованию; и

d) нанесение пленочной оболочки из водной суспензии на конечную смесь и высушивание полученной конечной смеси, покрытой оболочкой, с образованием комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения.

[0081] В некоторых вариантах осуществления первую совокупность гранул и вторую совокупность гранул смешивают со стеаратом магния с образованием конечной смеси. В некоторых вариантах осуществления на конечную смесь наносят пленочную оболочку, например, после того, как конечную смесь подвергают прессованию и высушивают.

[0082] В некоторых вариантах осуществления первая совокупность гранул содержит одну или более подпартий, где каждая подпартия содержит соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, маннит, первую фракцию крахмала и гидроксипропилцеллюлозу. В некоторых вышеуказанных вариантах осуществления вторая совокупность гранул содержит эстрадиол, норэтиндрона ацетат, вторую фракцию крахмала и лактозу.

[0083] В некоторых вариантах осуществления первую совокупность гранул получают посредством распыления водного раствора гидроксипропилцеллюлозы на смесь соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, маннита и первой фракции крахмала в псевдооживленном состоянии с образованием исходной смеси, где исходную смесь высушивают и измельчают с получением подпартии. В некоторых вариантах осуществления одну или более подпартий смешивают с получением первой совокупности гранул. В некоторых вариантах осуществления первая совокупность гранул содержит только одну подпартию. В некоторых вариантах осуществления первая совокупность гранул содержит две подпартии.

[0084] В некоторых вариантах осуществления вторую совокупность гранул получают посредством распыления метанольного раствора эстрадиола и норэтиндрона ацетата на смесь на основе первой фракции моногидрата лактозы в псевдооживленном состоянии с образованием исходной смеси лактозы, где исходную смесь лактозы высушивают, измельчают и смешивают со второй фракцией моногидрата лактозы и второй фракцией крахмала.

[0085] В некоторых вариантах осуществления смешивание первой совокупности гранул и второй совокупности гранул со стеаратом магния обеспечивает получение конечной смеси. В некоторых вариантах осуществления конечную смесь подвергают прессованию. В некоторых вариантах осуществления на конечную смесь наносят пленочную оболочку из водной суспензии, такую как известная специалисту в данной области техники и описанная в данном документе. В некоторых вариантах осуществления покрытую конечную смесь высушивают с образованием комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения.

[0086] В некоторых вариантах осуществления вторая совокупность гранул не содержит маннита.

[0087] В некоторых вариантах осуществления N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевину или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, маннит и первую фракцию крахмала приводят в псевдооживленное состояние. В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевину или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, маннит и первую фракцию крахмала приводят в псевдооживленное состояние в грануляторе с псевдооживленным слоем. В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевину или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, маннит и первую фракцию крахмала приводят в псевдооживленное состояние в грануляторе с псевдооживленным слоем с расходом поступающего воздуха, составляющим 400–500 куб. фут/мин., и при температуре 75–80°C.

[0088] В некоторых вариантах осуществления водный раствор гидроксипропилцеллюлозы подвергают распылению. В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления водный раствор гидроксипропилцеллюлозы распыляют со скоростью 250–350 г/мин. и при целевом давлении распыления, составляющем 2,5–4,5 бар.

[0089] В некоторых вариантах осуществления исходную смесь высушивают и измельчают с получением первой совокупности гранул. В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления исходную смесь высушивают до тех пор, пока измеренная температура на выходе не достигнет по меньшей мере 37°C, и измельчают посредством мельницы, оснащенной ситом с

размером ячейки 3 мм, при скорости лопасти, составляющей 930 ± 100 об./мин., с получением первой совокупности гранул.

[0090] В некоторых вариантах осуществления первую фракцию моногидрата лактозы приводят в псевдооживленное состояние. В некоторых из вышеуказанных вариантах осуществления первую фракцию моногидрата лактозы приводят в псевдооживленное состояние в грануляторе с псевдооживленным слоем. В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления первую фракцию моногидрата лактозы приводят в псевдооживленное состояние в грануляторе с псевдооживленным слоем с расходом поступающего воздуха, составляющим 750–1050 куб. фут/мин., и при температуре 37–43°C.

[0091] В некоторых вариантах осуществления метанольный раствор эстрадиола и норэтиндрона ацетата подвергают распылению. В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления метанольный раствор эстрадиола и норэтиндрона ацетата распыляют со скоростью 550–650 г/мин. и при целевом давлении распыления, составляющем 5 бар.

[0092] В некоторых вариантах осуществления смесь лактозы высушивают и измельчают. В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления исходную смесь лактозы высушивают до тех пор, пока измеренная температура на выходе не достигнет по меньшей мере 46°C, и измельчают посредством мельницы, оснащенной ситом с размером ячейки 0,5 мм, при скорости лопасти, составляющей 2500 ± 125 об./мин.

[0093] В некоторых вариантах осуществления исходную смесь лактозы дополнительно измельчают со второй фракцией моногидрата лактозы и второй фракцией крахмала. В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления исходную смесь лактозы дополнительно измельчают со второй фракцией моногидрата лактозы и второй фракцией крахмала за 180 ± 15 оборотов.

[0094] В некоторых вариантах осуществления смешивают первую совокупность гранул и вторую совокупность гранул. В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления первую совокупность гранул и вторую совокупность гранул смешивают в соотношении приблизительно 55% вес/вес и приблизительно 45% вес/вес соответственно за 70–170 оборотов.

[0095] Грануляция может представлять собой влажную грануляцию. Стадии влажной грануляции могут быть проведены, например, с применением гранулятора-смесителя, такого как гранулятор-смеситель с большим усилием сдвига, представляющий собой Fielder 10 L, с малым усилием сдвига, барабанный или чашечный гранулятор и гранулятор с псевдооживленным слоем. Грануляция также может быть достигнута посредством проведения стадий сухой грануляции (без жидкости) с применением способа вальцевания. Одна из методик для проведения стадии грануляции и высушивания в соответствии с настоящим изобретением заключается в применении гранулятора с псевдооживленным слоем/сушильного аппарата, такого как Glatt GPCG 2. Стадия установки размера (например, измельчение) может быть проведена, например с применением мельниц, таких как мельницы Comil или Fitz. Стадия смешивания может быть проведена в V-смесителе или бункерном смесителе. Стадия прессования для образования таблетки может быть проведена, например с применением различных прессов, в том числе бета-пресса, F-пресса на одну станцию или пресса Korsh на 6 станций. Нанесение пленочной оболочки может быть выполнено, например в аппарате для нанесения оболочек Glatt Column или в аппарате для нанесения оболочек Hi-coater меньшего размера (барабан 9 дюймов, 12 дюймов).

[0096] Для всех из вышеуказанных вариантов осуществления соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли на протяжении их синтеза можно целенаправленно контролировать на протяжении стадии кристаллизации с получением более мелких частиц соединения 1. Такие частицы могут усиливать растворимость и скорость растворения соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли в комбинированной твердой лекарственной форме для перорального применения. Аналогично соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли также может быть измельчено до наноразмеров или микронизировано для увеличения площади поверхности. Таким образом, любой из этих трех способов может быть применен отдельно или в сочетании с любым одним из вариантов осуществления, обсуждаемых выше, для достижения требуемого профиля РК. Кристаллические формы соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли описаны в

заявке на патент США № 62/913560, заявке на патент США № 62/913606 и в патенте США № 10464945, включенных в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Способы применения

[0097] Настоящее изобретение предусматривает способ лечения нарушения, включающий введение эффективного количества комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения или фармацевтических композиций, содержащих комбинированную твердую лекарственную форму для перорального применения, описанных в данном документе, с лечением, таким образом, нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

[0098] В некоторых вариантах осуществления способов и вариантов применения по настоящему изобретению нарушение представляет собой гормонозависимое состояние. Гормонозависимые состояния могут включать рак, зависимый от половых гормонов (например, рак матки, рак молочной железы и рак яичников), костные метастазы рака, зависимо от половых гормонов, гистеромиому (фибромиому матки), аденомиому, метрофибром, преждевременное половое созревание, аменорею, предменструальный синдром, дисменорею, синдром многокамерных образований в яичниках, синдром поликистозных яичников, акне, бесплодие, приливы, эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение и симптомы, связанные с этими состояниями. Такие симптомы могут включать анемию, нерегулярные менструации, мажущее кровотечение, воспаление, боль, утомляемость, непроходимость мочевых путей, частое мочеиспускание, недержание, запор, беспокойство, нарушение сна, снижение качества жизни, сложность с повседневной деятельностью, половую дисфункцию у женщин и депрессию. В некоторых вариантах осуществления способов и вариантов применения по настоящему изобретению гормонозависимое состояние представляет собой рак матки, рак молочной железы и рак яичников. Дополнительные нарушения, для лечения которых можно применять соединение 1, описаны в патенте США № 7300935, патенте США № 8058280, патенте США № 8735401, патенте США № 9346822, WO2018060501 и WO2018060463,

включенных в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Результаты клинических испытаний фазы 3 с применением соединения 1 можно найти на <https://investors.myovant.com/news-releases/news-release-details/myovant-sciences-announces-88-one-year-response-rate-positive/> и на <https://investors.myovant.com/news-releases/news-release-details/myovant-sciences-announces-positive-results-phase-3-spirit-2/>.

[0099] В некоторых вариантах осуществления способов и вариантов применения по настоящему изобретению гормонозависимое состояние представляет собой рак матки. В некоторых вариантах осуществления способов и вариантов применения по настоящему изобретению гормонозависимое состояние представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления способов и вариантов применения по настоящему изобретению гормонозависимое состояние представляет собой рак яичников. В некоторых вариантах осуществления способов и вариантов применения по настоящему изобретению гормонозависимое состояние представляет собой фибромиому матки. В некоторых вариантах осуществления способов и вариантов применения по настоящему изобретению гормонозависимое состояние представляет собой обильное менструальное кровотечение, ассоциированное с фибромиомой матки. В некоторых вариантах осуществления способов и вариантов применения по настоящему изобретению гормонозависимое состояние представляет собой боль или другие симптомы, ассоциированные с фибромиомой матки. В некоторых вариантах осуществления способов и вариантов применения по настоящему изобретению гормонозависимое состояние представляет собой эндометриоз. В некоторых вариантах осуществления способов и вариантов применения по настоящему изобретению гормонозависимое состояние представляет собой боль, ассоциированную с эндометриозом. В некоторых вариантах осуществления способов и вариантов применения по настоящему изобретению гормонозависимое состояние представляет собой аденомиоз. В некоторых вариантах осуществления способов и вариантов применения по настоящему изобретению гормонозависимое состояние представляет собой обильное менструальное кровотечение.

[0100] «Пациент» или «субъект» представляет собой млекопитающее. Примеры млекопитающих могут включать без ограничения любого представителя

класса *Mammalia*, в том числе людей; любых приматов за исключением человека, таких как шимпанзе, обезьяны, бабуины и макаки-резус; крупный рогатый скот, лошадей, овец, коз и свиней; кроликов, собак и кошек; и грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки. В некоторых вариантах осуществления пациент или субъект представляет собой человека.

[0101] Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» при использовании с одной или более кристаллическими формами или фармацевтическими композициями по настоящему изобретению могут относиться к достаточному количеству одной или более кристаллических форм или фармацевтических композиций для обеспечения требуемого биологического результата. Этот результат может представлять собой уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин нарушения или любое другое требуемое нарушение биологической системы. Например, термин «эффективное количество» для терапевтического применения может представлять собой количество фармацевтической композиции, содержащей одну или более комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения, раскрытых в данном документе, необходимых для обеспечения клинически значимого снижения проявления нарушения. Подходящее «эффективное количество» в любом индивидуальном случае может определить специалист в данной области техники, применяя рутинные эксперименты.

[0102] Используемые в данном документе термины «лечить» или «лечение» или родственные им термины предназначены для обозначения отсрочки развития нарушений; и/или снижения тяжести таких симптомов, которые будут развиваться или могут появиться. Таким образом, данные термины могут включать облегчение симптомов существующего нарушения; предупреждение дополнительных симптомов; облегчение или предупреждение основной причины симптомов; подавление нарушения, например остановку развития нарушения; облегчение проявлений нарушения; инициирование регресса нарушения; облегчение симптома, вызванного нарушением; или прекращение или облегчение симптомов нарушения.

[0103] Используемые в данном изобретении термины «вводить», «введение» или «выполнять введение» могут относиться к либо непосредственному введению субъекту одной или более комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения, либо фармацевтических композиций по настоящему изобретению.

[0104] Настоящее изобретение предусматривает способ лечения нарушения, включающий введение эффективного количества комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения, с лечением, таким образом, нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

[0105] Настоящее изобретение предусматривает способ лечения нарушения, включающий введение эффективного количества одной или более фармацевтических композиций по настоящему изобретению, с лечением, таким образом, нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения нарушения, включающий введение эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, содержащих одну или более комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения, раскрытых в данном документе, с лечением, таким образом, нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой гормонозависимое состояние.

[0106] Настоящее изобретение предусматривает одну или более комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения по настоящему изобретению или одну или более фармацевтических композиций по настоящему изобретению для применения в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления одна или более фармацевтических композиций по настоящему изобретению содержат одно или более комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой гормонозависимое состояние.

[0107] Настоящее изобретение предусматривает применение одной или более комбинированных твердых лекарственных форм для перорального

применения по настоящему изобретению для лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает применение комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения для лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой гормонозависимое состояние.

[0108] Настоящее изобретение предусматривает применение одной или более фармацевтических композиций по настоящему изобретению для лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает применение одной или более фармацевтических композиций, содержащих одну или более комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения, раскрытых в данном документе, для лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой гормонозависимое состояние.

[0109] Настоящее изобретение предусматривает применение одной или более комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения по настоящему изобретению при изготовлении лекарственного препарата для лечения нарушения. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает применение комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения при изготовлении лекарственного препарата для лечения нарушения. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой гормонозависимое состояние.

[0110] Настоящее изобретение предусматривает применение одной или более фармацевтических композиций по настоящему изобретению при изготовлении лекарственного препарата для лечения нарушения. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает применение одной или более фармацевтических композиций, содержащих одну или более комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения, раскрытых в данном документе, при изготовлении лекарственного препарата для лечения нарушения. В некоторых вариантах осуществления нарушение

представляет собой гормонозависимое состояние. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает применение фармацевтической композиции, содержащей одну или более комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения, раскрытых в данном документе, при изготовлении лекарственного препарата для лечения нарушения. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой гормонозависимое состояние.

[0111] Настоящее изобретение предусматривает применение одной или более комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения по настоящему изобретению в качестве лекарственного препарата для лечения нарушения. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает применение комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения в качестве лекарственного препарата для лечения нарушения. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой гормонозависимое состояние.

[0112] Настоящее изобретение предусматривает применение одной или более фармацевтических композиций по настоящему изобретению в качестве лекарственного препарата для лечения нарушения. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает применение одной или более фармацевтических композиций, содержащих одну или более комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения, раскрытых в данном документе, в качестве лекарственного препарата для лечения нарушения. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает применение одной или более фармацевтических композиций, содержащих комбинированную твердую лекарственную форму для перорального применения в качестве лекарственного препарата для лечения нарушения. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой гормонозависимое состояние.

[0113] В некоторых вариантах осуществления способов и вариантов применения по настоящему изобретению только одну фармацевтическую композицию по настоящему изобретению применяют в способах или вариантах

применения. В некоторых вариантах осуществления способов и вариантов применения по настоящему изобретению только одну комбинированную твердую лекарственную форму для перорального применения по настоящему изобретению применяют в способах или вариантах применения.

[0114] Для терапевтического применения, упоминаемого в данном документе, вводимая доза, безусловно, будет изменяться в зависимости от применяемых одной или более комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения или фармацевтических композиций, способа введения, требуемого лечения и указанного нарушения. Например, если одну или более комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения или фармацевтических композиций вводят перорально, то суточная доза одной или более комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения по настоящему изобретению может находиться в диапазоне от приблизительно 1,0 миллиграмма на килограмм веса тела (мг/кг) до приблизительно 10 миллиграммов на килограмм веса тела (мг/кг).

[0115] В некоторых вариантах осуществления комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения соединение 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли и гормонозаместительные лекарственные препараты вводят перорально один раз в день (хотя возможно введение два раза в день) и составляют с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как вспомогательные вещества, представленные выше. Способ введения предназначен для периода лечения, составляющего по меньшей мере 14 дней, по меньшей мере 28 дней или по меньшей мере 48 недель для проведения длительной терапии. Кроме того, предполагается, что комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения может включать компонент с замедленным профилем высвобождения.

[0116] В данном документе описаны варианты осуществления по настоящему изобретению, в которых обсуждаются некоторые, но не все варианты осуществления по настоящему изобретению. Действительно, настоящее изобретение может быть осуществлено во многих различных формах, и его не

следует рассматривать как ограниченное вариантами осуществления, представленными в данном документе. Скорее эти варианты осуществления предоставлены для того, чтобы это настоящее изобретение явно удовлетворяло требованиям действующего законодательства. Подобные числовые обозначения относятся к подобным элементам по всему документу.

Пронумерованные варианты осуществления

[0117] Вариант осуществления I-1. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения, содержащая:

приблизительно от 18% до 22% вес/вес N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли;

приблизительно от 0,3% до 0,7% вес/вес эстрадиола;

приблизительно от 0,1% до 0,4% вес/вес норэтиндрона ацетата;

приблизительно от 24% до 28% вес/вес маннита;

приблизительно от 2% до 6% вес/вес крахмала, выбранного из группы, состоящей из натрия крахмала гликолята, прежелатинизированного крахмала и их комбинации;

приблизительно от 0,5% до 3% вес/вес гидроксипропилцеллюлозы;

приблизительно от 0,5% до 3% вес/вес стеарата магния;

приблизительно от 38% до 42% вес/вес моногидрата лактозы и

приблизительно от 1% до 5% вес/вес пленочной оболочки.

[0118] Вариант осуществления I-2. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по варианту осуществления I-1, содержащая:

приблизительно 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли;

приблизительно 1 мг эстрадиола;
приблизительно 0,5 мг норэтиндрона ацетата;
приблизительно 51 мг маннита;
приблизительно 9 мг натрия крахмала гликолята;
приблизительно 3 мг гидроксипропилцеллюлозы;
приблизительно 2 мг стеарата магния;
приблизительно 78 мг моногидрата лактозы и
приблизительно 7 мг пленочной оболочки.

[0119] Вариант осуществления I-3. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по любому из вариантов осуществления I-1 – I-2, где крахмал представляет собой натрия крахмала гликолят.

[0120] Вариант осуществления I-4. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по варианту осуществления I-3, где комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно 9 мг натрия крахмала гликолята.

[0121] Вариант осуществления I-5. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по любому из вариантов осуществления I-1 – I-2, где крахмал представляет собой прежелатинизированный крахмал.

[0122] Вариант осуществления I-6. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по любому из вариантов осуществления I-1 – I-2, где крахмал представляет собой комбинацию натрия крахмала гликолята и прежелатинизированного крахмала.

[0123] Вариант осуществления I-7. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по варианту осуществления I-6, содержащая приблизительно от 2% до 3% натрия крахмала гликолята и приблизительно от 2% до 3% прежелатинизированного крахмала.

[0124] Вариант осуществления I-8. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по любому из вариантов

осуществления I-1 – I-7, где количество продукта разложения релуголикса, присутствующего после хранения указанной комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения в течение 6 месяцев при 60°C и комнатной относительной влажности, не превышает 0,5% вес/вес.

[0125] Вариант осуществления I-9. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по любому из вариантов осуществления I-1 – I-8, где количество продукта разложения эстрадиола, присутствующего после хранения указанной комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения в течение 6 месяцев при 60°C и комнатной относительной влажности, не превышает 1,4% вес/вес.

[0126] Вариант осуществления I-10. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по любому из вариантов осуществления I-1 – I-9, где количество продукта разложения норэтиндрона ацетата, присутствующего после хранения указанной комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения в течение 6 месяцев при 60°C и комнатной относительной влажности, не превышает 1,4% вес/вес.

[0127] Вариант осуществления I-11. Способ получения комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения по любому из вариантов осуществления I-1 – I-10, при этом указанный способ включает:

а) получение первой совокупности гранул, содержащей одну или более подпартий, где каждая подпартия содержит N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевину или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, маннит, первую фракцию крахмала и гидроксипропилцеллюлозу;

б) получение второй совокупности гранул, содержащей эстрадиол, норэтиндрона ацетат, вторую фракцию крахмала и моногидрат лактозы;

в) смешивание первой совокупности гранул, и второй совокупности гранул, и стеарата магния с образованием конечной смеси и

д) нанесение пленочной оболочки на конечную смесь.

[0128] Вариант осуществления I-12. Способ по варианту осуществления I-11, включающий:

a) распыление водного раствора гидроксипропилцеллюлозы на смесь N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, маннита и первой фракции крахмала в псевдооживленном состоянии с образованием исходной смеси, где исходную смесь высушивают и измельчают с получением подпартии; и где одну или более подпартий смешивают с получением первой совокупности гранул;

b) распыление метанольного раствора эстрадиола и норэтиндрона ацетата на смесь на основе первой фракции моногидрата лактозы в псевдооживленном состоянии с образованием исходной смеси лактозы, где исходную смесь лактозы высушивают, измельчают и смешивают со второй фракцией моногидрата лактозы и второй фракцией крахмала с получением второй совокупности гранул;

c) смешивание указанной первой совокупности гранул с указанной второй совокупностью гранул и стеаратом магния с получением конечной смеси, где конечную смесь подвергают прессованию; и

d) нанесение пленочной оболочки из водной суспензии на конечную смесь и высушивание полученной конечной смеси, покрытой оболочкой, с образованием комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения.

[0129] Вариант осуществления I-13. Способ по любому из вариантов осуществления I-11 или I-12, где вторая совокупность гранул не содержит маннита.

[0130] Вариант осуществления I-14. Способ по любому из вариантов осуществления I-10 – I-13, где первая совокупность гранул содержит две подпартии.

[0131] Вариант осуществления I-15. Способ по любому из вариантов осуществления I-11 – I-14, где N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевину или

соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, маннит и первую фракцию крахмала приводят в псевдооживленное состояние в грануляторе с псевдооживленным слоем с расходом поступающего воздуха, составляющим 400–500 куб. фут/мин., и при температуре 75–80°C.

[0132] Вариант осуществления I-16. Способ по любому из вариантов осуществления I-12 – I-15, где водный раствор гидроксипропилцеллюлозы распыляют со скоростью 250–350 г/мин. и при целевом давлении распыления, составляющем 2,5–4,5 бар.

[0133] Вариант осуществления I-17. Способ по любому из вариантов осуществления I-12 – I-16, где исходную смесь высушивают до тех пор, пока измеренная температура на выходе не достигнет по меньшей мере 37°C, и измельчают посредством мельницы, оснащенной ситом с размером ячейки 3 мм, при скорости лопасти, составляющей 930 ± 100 об./мин., с получением первой совокупности гранул.

[0134] Вариант осуществления I-18. Способ по любому из вариантов осуществления I-12 – I-17, где первую фракцию моногидрата лактозы приводят в псевдооживленное состояние в грануляторе с псевдооживленным слоем с расходом поступающего воздуха, составляющим 750–1050 куб. фут/мин., и при температуре 37–43°C.

[0135] Вариант осуществления I-19. Способ по любому из вариантов осуществления I-12 – I-18, где метанольный раствор эстрадиола и норэтиндрона ацетата распыляют со скоростью 550–650 г/мин. и при целевом давлении распыления, составляющем 5 бар.

[0136] Вариант осуществления I-20. Способ по любому из вариантов осуществления I-12 – I-19, где исходную смесь лактозы высушивают до тех пор, пока измеренная температура на выходе не достигнет по меньшей мере 46°C, и измельчают посредством мельницы, оснащенной ситом с размером ячейки 0,5 мм, при скорости лопасти, составляющей 2500 ± 125 об./мин.

[0137] Вариант осуществления I-21. Способ по варианту осуществления I-20, где исходную смесь лактозы дополнительно измельчают со второй фракцией моногидрата лактозы и второй фракцией крахмала за 180 ± 15 оборотов.

[0138] Вариант осуществления I-22. Способ по любому из вариантов осуществления I-11 – I-21, где первую совокупность гранул и вторую совокупность гранул смешивают в соотношении приблизительно 55% вес/вес и приблизительно 45% вес/вес соответственно за 70-170 оборотов.

[0139] Вариант осуществления I-22a. Способ по варианту осуществления 22, где смесь первой и второй совокупности гранул смешивают со стеаратом магния с получением конечной смеси.

[0140] Вариант осуществления I-23. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения, полученная способом по любому из вариантов осуществления I-11 – I-22a.

[0141] Вариант осуществления I-24. Способ лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения по любому из вариантов осуществления I-1 – I-10 или I-23.

[0142] Вариант осуществления I-25. Способ по варианту осуществления I-24, где нарушение представляет собой гормонозависимое состояние.

[0143] Вариант осуществления I-26. Способ по варианту осуществления I-25, где гормонозависимое состояние представляет собой рак, зависимый от половых гормонов, рак матки, рак молочной железы, рак яичников, костные метастазы рака, зависимого от половых гормонов, гистеромиому, аденомиому, метрофибром, преждевременное половое созревание, аменорею, предменструальный синдром, дисменорею, синдром многокамерных образований в яичниках, синдром поликистозных яичников, бесплодие, приливы, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение.

[0144] Вариант осуществления I-27. Способ по любому из вариантов осуществления I-25 – I-26, где гормонозависимое состояние представляет собой рак матки, рак молочной железы или рак яичников.

[0145] Вариант осуществления I-28. Способ по любому из вариантов осуществления I-25 – I-27, где гормонозависимое состояние представляет собой рак матки.

[0146] Вариант осуществления I-29. Способ по любому из вариантов осуществления I-25 – I-27, где гормонозависимое состояние представляет собой рак молочной железы.

[0147] Вариант осуществления I-30. Способ по любому из вариантов осуществления I-25 – I-27, где гормонозависимое состояние представляет собой рак яичников.

[0148] Вариант осуществления I-31. Способ по любому из вариантов осуществления I-25 – I-26, где гормонозависимое состояние представляет собой фибромиому матки.

[0149] Вариант осуществления I-32. Способ по варианту осуществления I-25, где гормонозависимое состояние представляет собой обильное менструальное кровотечение, ассоциированное с фибромиомой матки.

[0150] Вариант осуществления I-33. Способ по варианту осуществления I-25, где гормонозависимое состояние представляет собой боль или другие симптомы, ассоциированные с фибромиомой матки.

[0151] Вариант осуществления I-34. Способ по любому из вариантов осуществления I-25 – I-26, где гормонозависимое состояние представляет собой эндометриоз.

[0152] Вариант осуществления I-35. Способ по любому из вариантов осуществления I-25 – I-26, где гормонозависимое состояние представляет собой аденомиоз.

[0153] Вариант осуществления I-36. Способ по любому из вариантов осуществления I-25 – I-26, где гормонозависимое состояние представляет собой обильное менструальное кровотечение.

[0154] Вариант осуществления I-37. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по любому из вариантов осуществления I-1 – I-10 или I-23 для применения в лечении нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

[0155] Вариант осуществления I-38. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по варианту осуществления I-37, где нарушение представляет собой гормонозависимое состояние.

[0156] Вариант осуществления I-39. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения для применения по варианту осуществления I-38, где гормонозависимое состояние представляет собой рак, зависимый от половых гормонов, рак матки, рак молочной железы, рак яичников, костные метастазы рака, зависимо от половых гормонов, гистеромиому, аденомиому, метрофибром, преждевременное половое созревание, аменорею, предменструальный синдром, дисменорею, синдром многокамерных образований в яичниках, синдром поликистозных яичников, акне, бесплодие, приливы, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение.

[0157] Вариант осуществления I-40. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения для применения по любому из вариантов осуществления I-38 – I-39, где гормонозависимое состояние представляет собой рак матки, рак молочной железы или рак яичников.

[0158] Вариант осуществления I-41. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения для применения по любому из вариантов осуществления I-37 – I-39, где гормонозависимое состояние представляет собой рак матки.

[0159] Вариант осуществления I-42. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения для применения по любому из вариантов осуществления I-38 – I-40, где гормонозависимое состояние представляет собой рак молочной железы.

[0160] Вариант осуществления I-43. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения для применения по любому из вариантов осуществления I-38 – I-40, где гормонозависимое состояние представляет собой рак яичников.

[0161] Вариант осуществления I-44. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения для применения по любому из

вариантов осуществления I-38 – I-39, где гормонозависимое состояние представляет собой фибромиому матки.

[0162] Вариант осуществления I-45. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения для применения по варианту осуществления I-38, где гормонозависимое состояние представляет собой обильное менструальное кровотечение, ассоциированное с фибромиомой матки.

[0163] Вариант осуществления I-46. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения для применения по варианту осуществления I-38, где гормонозависимое состояние представляет собой боль или другие симптомы, ассоциированные с фибромиомой матки.

[0164] Вариант осуществления I-47. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения для применения по любому из вариантов осуществления I-38 – I-39, где гормонозависимое состояние представляет собой эндометриоз.

[0165] Вариант осуществления I-48. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения для применения по любому из вариантов осуществления I-38 – I-39, где гормонозависимое состояние представляет собой аденомиоз.

[0166] Вариант осуществления I-49. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения для применения по любому из вариантов осуществления I-38 – I-39, где гормонозависимое состояние представляет собой обильное менструальное кровотечение.

[0167] Вариант осуществления I-50. Применение комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения по варианту осуществления I-1 – I-10 или I-23 при изготовлении лекарственного препарата для лечения нарушения.

[0168] Вариант осуществления I-51. Применение комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения по варианту осуществления I-1 – I-10 или I-23 в качестве лекарственного препарата для лечения нарушения.

[0169] Вариант осуществления I-52. Применение по любому из вариантов осуществления I-50 – I-51, где нарушение представляет собой гормонозависимое состояние.

[0170] Вариант осуществления I-53. Применение по варианту осуществления I-53, где гормонозависимое состояние представляет собой рак, зависимый от половых гормонов, рак матки, рак молочной железы, рак яичников, костные метастазы рака, зависимо от половых гормонов, гистеромиому, аденомиому, метрофибромом, преждевременное половое созревание, аменорею, предменструальный синдром, дисменорею, синдром многокамерных образований в яичниках, синдром поликистозных яичников, акне, бесплодие, приливы, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение.

[0171] Вариант осуществления I-54. Применение по любому из вариантов осуществления I-52 – I-53, где гормонозависимое состояние представляет собой рак матки, рак молочной железы или рак яичников.

[0172] Вариант осуществления I-55. Применение по любому из вариантов осуществления I-52 – I-54, где гормонозависимое состояние представляет собой рак матки.

[0173] Вариант осуществления I-56. Применение по любому из вариантов осуществления I-52 – I-54, где гормонозависимое состояние представляет собой рак молочной железы.

[0174] Вариант осуществления I-57. Применение по любому из вариантов осуществления I-52 – I-54, где гормонозависимое состояние представляет собой рак яичников.

[0175] Вариант осуществления I-58. Применение по любому из вариантов осуществления I-52 – I-53, где гормонозависимое состояние представляет собой фибромиому матки.

[0176] Вариант осуществления I-59. Применение по варианту осуществления I-52, где гормонозависимое состояние представляет собой обильное менструальное кровотечение, ассоциированное с фибромиомой матки.

[0177] Вариант осуществления I-60. Применение по варианту осуществления I-52, где гормонозависимое состояние представляет собой боль или другие симптомы, ассоциированные с фибромиомой матки.

[0178] Вариант осуществления I-61. Применение по любому из вариантов осуществления I-52 – I-53, где гормонозависимое состояние представляет собой эндометриоз.

[0179] Вариант осуществления I-62. Применение по любому из вариантов осуществления I-52 – I-53, где гормонозависимое состояние представляет собой аденомиоз.

[0180] Вариант осуществления I-63. Применение по любому из вариантов осуществления I-52 – I-53, где гормонозависимое состояние представляет собой обильное менструальное кровотечение.

[0181] Следующие неограничивающие примеры представлены для иллюстрации аспектов по настоящему изобретению.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

[0182] Таблетки соединения 1, эстрадиола и норэтиндрона ацетата получали с применением способа влажной грануляции, который включает грануляцию в псевдооживленном состоянии, измельчение, смешивание и смазывание с последующим прессованием таблетки и нанесением пленочной оболочки. Конечная смесь, применимая для прессования таблеток, состояла из двух совокупностей гранул в псевдооживленном состоянии (FBG), одна из которых содержит соединение 1 (первая совокупность гранул), а другая содержит E2 и NETA (вторая совокупность гранул) и вспомогательные вещества.

[0183] Первую совокупность гранул (смесь совокупности гранул соединения 1; смесь совокупности гранул релуголикса) получали в соответствии со стадиями R1-R4 в таблице 1. Связующий раствор деаэрированной гидроксипропилцеллюлозы (НРС) получали в соответствии со стадией R1. Затем соединение 1, маннит и натрия крахмала гликолят приводили в псевдооживленное состояние в грануляторе с псевдооживленным слоем, и распыляли раствор НРС, и

затем полученные гранулы соединения 1 высушивали. Затем гранулы измельчали с применением ситовой мельницы с вращающейся крыльчаткой, причем размер пор сита составлял 3 мм (стадия R3), с получением подпартии. Вторую подпартию гранул соединения 1 получали таким же способом и затем две подпартии измельчали в диффузионном смесителе (стадия R4).

Таблица 1: Описание способов грануляции, измельчения и смешивания соединения 1 (релуголикса) для получения первой совокупности гранул

Стадия	Описание
R1	<ul style="list-style-type: none"> • Растворяют гидроксипропилцеллюлозу (НРС) в очищенной воде. • Обеспечивают деаэрирование раствора НРС перед переходом к стадии R2.
R2	<ul style="list-style-type: none"> • Загружают релуголикс (соединение 1), маннит и натрия крахмала гликолят в гранулятор с псевдооживленным слоем. • Приводят в псевдооживленное состояние порошкообразный слой при целевом расходе поступающего воздуха, составляющем 400–500 куб. фут/мин., и при целевой температуре 75–80°C. Распыляют весь связующий раствор НРС со стадии R1 при целевой скорости, составляющей 250–350 г/мин., и при целевом давлении распыления, составляющем 2,5–4,5 бар. • Высушивают гранулы соединения 1 до тех пор, пока температура на выходе не достигнет $\geq 37^\circ\text{C}$.
R3	<ul style="list-style-type: none"> • Пропускают высушенные гранулы соединения 1 со стадии R2 через мельницу, оснащенную ситом с размером ячейки 3 мм, при целевой скорости лопасти, составляющей 930 ± 100 об./мин.
R4	<ul style="list-style-type: none"> • Повторяют стадии R1, R2 и R3 для получения второй подпартии. • Смешивают две подпартии совокупности гранул соединения 1 до целевого значения за 120 ± 10 оборотов.

[0184] Смесь второй совокупности гранул (смесь совокупности гранул эстрадиола/норэтиндрона ацетата) получали в соответствии со стадиями E1–E4 в таблице 2. Сначала эстрадиол и норэтиндрона ацетат растворяли в метаноле (стадия E1). Моногидрат лактозы загружали в гранулятор с псевдооживленным слоем. Порошкообразный слой приводили в псевдооживленное состояние в грануляторе с псевдооживленным слоем, и раствор эстрадиола/норэтиндрона

ацетата со стадии E1 распыляли на порошок, и полученные гранулы E2/NETA высушивали до тех пор, пока потеря массы при высушивании (LOD) не составляла <2% вес/вес. Затем гранулы перед смешиванием с моногидратом лактозы и натрием крахмала гликолятом в диффузионном смесителе (стадия E4) измельчали с применением ситовой мельницы, причем размер ячеек сита составлял 0,5 мм (стадия E3).

Таблица 2: Описание способов грануляции, измельчения и смешивания эстрадиола/норэтиндрона ацетата для получения второй совокупности гранул

Стадия	Описание
E1	<ul style="list-style-type: none"> • Растворяют эстрадиол и норэтиндрона ацетат (E2/NETA) в метаноле.
E2	<ul style="list-style-type: none"> • Загружают моногидрат лактозы в гранулятор с псевдооживленным слоем. • Приводят в псевдооживленное состояние порошкообразный слой при расходе поступающего воздуха, составляющем 750–1050 куб. фут/мин., и при целевой температуре 37–43°C. Распыляют весь раствор E2/NETA со стадии E1 при целевой скорости, составляющей 550–650 г/мин., и при целевом давлении распыления, составляющем 5 бар. • Высушивают гранулы E2/NETA до тех пор, пока температура на выходе не достигнет $\geq 46^\circ\text{C}$. • Измеряют потерю массы при высушивании (LOD) гранул. Если LOD составляет $\leq 2,0\%$ вес/вес переходят к стадии E3. Если LOD составляет $> 2\%$ вес/вес продолжают высушивание до тех пор, пока LOD не составит $\leq 2\%$ вес/вес.
E3	<ul style="list-style-type: none"> • Пропускают высушенные гранулы со стадии E2 через мельницу, оснащенную ситом с размером ячейки 0,5 мм, при целевой скорости лопасти, составляющей 2500 ± 125 об./мин.
E4	<ul style="list-style-type: none"> • Смешивают измельченные гранулы со стадии E3 с моногидратом лактозы и натрием крахмала гликолятом до целевого значения за 180 ± 15 оборотов.

[0185] Получали готовую комбинированную твердую форму для перорального применения и упаковывали в соответствии со стадиями C1-C5 таблицы 3. Первую совокупность гранул (стадия R4) и вторую совокупность гранул (стадия E4) объединяли в диффузионном смесителе (стадия C1). Затем к

смеси добавляли стеарат магния в количестве 1% вес/вес и смешивали для обеспечения смазывания (стадия С2) с получением конечной смеси. Затем эту конечную смесь прессовали в таблеточном прессе (стадия С3). Таблетки предварительно нагревали в перфорированном дражировочном котле и полученную суспензию Opadry II Yellow в очищенной воде распыляли на таблетки до тех пор, пока не достигалось увеличение массы таблетки на 4% ($\pm 1\%$) вес/вес, при достижении которого таблетки высушивали (стадия С4) с получением конечной комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения. Затем покрытые таблетки упаковывали с применением наполнителя и запаивали с применением индукционного запаивания.

Таблица 3: Описание способов смешивания, смазывания, прессования, нанесения пленочной оболочки и упаковки соединения 1/E2/NETA для получения комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения

Стадия	Описание
С1	<ul style="list-style-type: none"> • Объединяют первую совокупность гранул (стадия R4 в таблице 1) и вторую совокупность гранул (стадия E4 в таблице 2) в смесителе в соотношении, составляющем приблизительно от 53,5% вес/вес до 45,5% вес/вес соответственно. • Смешивают до целевого значения за 70–170 оборотов.
С2	<ul style="list-style-type: none"> • Загружают стеарат магния в количестве 1% вес/вес в смеситель со стадии С1. • Обеспечивают смазывание со смесью соединения 1/E2/NETA до целевого значения за 36 ± 3 оборотов.
С3	<ul style="list-style-type: none"> • Прессуют конечную смесь со стадии С2 в ядра таблеток с целевой массой, составляющей 185 мг, и целевой прочностью, составляющей 10 кПа, с применением роторного таблеточного пресса, оборудованного инструментами с круглым сечением диаметром 8 мм с тиснением «MVT» на одной стороне и «415» на другой.
С4	<ul style="list-style-type: none"> • Приготавливают суспензию для нанесения пленочной оболочки посредством диспергирования Opadry II Yellow в очищенной воде. • Загружают ядра таблеток в перфорированный дражировочный котел и осуществляют предварительное нагревание. После завершения предварительного нагревания начинают распыление суспензии Opadry при целевой скорости

Стадия	Описание
	<p>распыления, составляющей 280–320 г/мин., и при целевой температуре на выходе, составляющей 45–51°C. Температура на выходе регулируется для поддержания целевой температуры на выходе, и целевая скорость вращения барабана составляет 4–5 об./мин.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Продолжают распыление раствором для нанесения пленочной оболочки до тех пор, пока не достигалось увеличение массы таблетки на 4% ($\pm 1\%$) вес/вес. • После достижения целевого увеличения массы таблетки высушивают.
C5	<ul style="list-style-type: none"> • Упаковывают таблетки, покрытые пленочной оболочкой, со стадии C4 в утвержденную систему упаковки контейнера. • Операции по упаковке и маркировке выполняют на автоматическом, полуавтоматическом или ручном оборудовании в соответствии с письменными инструкциями, которые являются стандартными для этого типа продукта для гарантии целостности, чистоты и прочности продукта.

[0186] В таблице 4 показан состав таблеток комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения соединения 1/E2/NETA, где каждый компонент перечислен в количестве на мг/таблетка, полученном в соответствии со стадиями примера 1. Готовая таблетка содержит примерно 100 мг гранул соединения 1 (первой) (стадии R1-R4), примерно 85 мг гранул E2/NETA (второй) (стадии E1-E4) и примерно 7,4 мг пленочной оболочки (стадия C4).

Таблица 4: Состав композиции таблеток комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения соединения 1/E2/NETA

Компонент	Стандарт качества	Функция	Композиция	
			(% вес/вес)	(мг/таблетка)
Ядро таблетки				
Релуголикс	Собственного производства	Активный ингредиент	21,6	40,0
Эстрадиол	Собственного производства	Активный ингредиент	0,5	1,0
Норэтиндрона ацетат	Собственного производства	Активный ингредиент	0,3	0,5
Маннит	Фармакопея США – Национальный формуляр/Европейская Фармакопея	Разбавитель	27,6	51,0
Натрия крахмала гликолят	Фармакопея США – Национальный формуляр/Европейская Фармакопея	Разрыхлитель	5,0	9,3
Гидроксипропил целлюлоза	Фармакопея США – Национальный формуляр/Европейская Фармакопея	Связующее вещество	1,6	3,0
Моногидрат лактозы	Фармакопея США – Национальный формуляр/Европейская Фармакопея	Разбавитель	42,4	78,4
Стеарат магния	Фармакопея США – Национальный формуляр/Европейская Фармакопея	Смазывающее вещество	1,0	1,9
Очищенная вода	Фармакопея США – Национальный формуляр/Европейская Фармакопея	Вспомогательное вещество, используемое в производственном процессе	В достаточном количестве	В достаточном количестве
Метанол	Фармакопея США – Национальный формуляр/Европейская Фармакопея	Вспомогательное вещество, используемое в производственном процессе	В достаточном количестве	В достаточном количестве

Компонент	Стандарт качества	Функция	Композиция	
			(% вес/вес)	(мг/таблетка)
Всего в ядре			100	185
Таблетка, покрытая пленочной оболочкой				
Opadry II Yellow	Собственного производства	Система нанесения пленочной оболочки	4,0	7,4
Очищенная вода	Фармакопея США – Национальный формуляр/Европейская Фармакопея	Вспомогательное вещество, используемое в производственном процессе	В достаточном количестве	В достаточном количестве
Всего в таблетке, покрытой пленочной оболочкой			104	192

*% вес/вес в данной таблице относится к массовой доле относительно «всего ядра» состава перед нанесением пленочной оболочки. Общий % вес/вес таблетки, покрытой оболочкой, следовательно, составляет больше 100%.

[0187] Альтернативные составы, содержащие различные количества вспомогательных веществ, включают без ограничения лактозу и микрокристаллическую целлюлозу (МСС, рН101 или рН102) в смеси совокупности гранул E2/NETA (второй), могут быть получены посредством способов примера 1 или способов, аналогичных способам примера 1. Данные составы (примеры 2–10) содержат перечисленные компоненты с количествами, указанными в мг/готовая таблетка.

[0188] Альтернативные составы, содержащие различные количества вспомогательных веществ, включают без ограничения маннит и микрокристаллическую целлюлозу (МСС, рН101 или рН102) в смеси совокупности гранул E2/NETA (второй), могут быть получены посредством способов примера 1 или способов, аналогичных способам примера 1. Данные составы (примеры 11–19) содержат перечисленные компоненты с количествами, указанными в мг/готовая таблетка.

[0189] Альтернативные составы, продемонстрированные в примерах 2–19, могут содержать дополнительные вспомогательные вещества, отличные от тех, которые включены в способы по примеру 1.

Пример 2

[0190] Альтернативный состав таблетки может быть получен посредством способов, аналогичных примеру 1. Гранулы соединения 1 (релуголикса) содержат соединение 1 (40 мг/таблетка), маннит (51 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (5 мг/таблетка) и гидроксипропилцеллюлозу (3 мг/таблетка).

[0191] Гранулы E2/NETA содержат E2 (1 мг/таблетка), NETA (0,5 мг/таблетка), лактозу (78,4 мг/таблетка) и прежелатинизированный крахмал (4,25 мг/таблетка).

[0192] Стеарат магния (1,85 мг/таблетка) добавляют в конечную смесь.

Пример 3

[0193] Альтернативный состав таблетки может быть получен посредством способов, аналогичных примеру 1. Гранулы соединения 1 (релуголикса) содержат соединение 1 (40 мг/таблетка), маннит (51 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (5 мг/таблетка), гидроксипропилцеллюлозу (3 мг/таблетка) и стеарат магния (1 мг/таблетка).

[0194] Гранулы E2/NETA содержат E2 (1 мг/таблетка), NETA (0,5 мг/таблетка), лактозу (78,4 мг/таблетка), прежелатинизированный крахмал (4,25 мг/таблетка) и стеарат магния (0,85 мг/таблетка).

Пример 4

[0195] Альтернативный состав таблетки может быть получен посредством способов, аналогичных примеру 1. Гранулы соединения 1 (релуголикса) содержат соединение 1 (40 мг/таблетка), маннит (51 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (5 мг/таблетка), гидроксипропилцеллюлозу (3 мг/таблетка) и стеарат магния (1 мг/таблетка).

[0196] Гранулы E2/NETA содержат E2 (1 мг/таблетка), NETA (0,5 мг/таблетка), лактозу (78,4 мг/таблетка), прежелатинизированный крахмал (4,25 мг/таблетка) и стеарат магния (0,85 мг/таблетка).

Пример 5

[0197] Альтернативный состав таблетки может быть получен посредством способов, аналогичных примеру 1. Гранулы соединения 1 (релуголикса) содержат соединение 1 (40 мг/таблетка), маннит (51 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (5 мг/таблетка), гидроксипропилцеллюлозу (3 мг/таблетка) и стеарат магния (1 мг/таблетка).

[0198] Гранулы E2/NETA содержат E2 (1 мг/таблетка), NETA (0,5 мг/таблетка), лактозу (78,4 мг/таблетка), прежелатинизированный крахмал (4,25 мг/таблетка) и стеарат магния (0,85 мг/таблетка).

Пример 6

[0199] Альтернативный состав таблетки может быть получен посредством способов, аналогичных примеру 1. Гранулы соединения 1 (релуголикса) содержат соединение 1 (40 мг/таблетка), маннит (51 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (5 мг/таблетка), гидроксипропилцеллюлозу (3 мг/таблетка) и стеарат магния (1 мг/таблетка).

[0200] Гранулы E2/NETA содержат E2 (1 мг/таблетка), NETA (0,5 мг/таблетка), лактозу (78,4 мг/таблетка), прежелатинизированный крахмал (4,25 мг/таблетка) и стеарат магния (0,85 мг/таблетка).

Пример 7

[0201] Альтернативный состав таблетки может быть получен посредством способов, аналогичных примеру 1. Гранулы соединения 1 (релуголикса) содержат соединение 1 (40 мг/таблетка), маннит (51 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (5 мг/таблетка), гидроксипропилцеллюлозу (3 мг/таблетка) и стеарат магния (1 мг/таблетка).

[0202] Гранулы E2/NETA содержат E2 (1 мг/таблетка), NETA (0,5 мг/таблетка), лактозу (52,9 мг/таблетка), MCC pH102 (25,5 мг/таблетка),

прежелатинизированный крахмал (4,25 мг/таблетка) и стеарат магния (0,85 мг/таблетка).

Пример 8

[0203] Альтернативный состав таблетки может быть получен посредством способов, аналогичных примеру 1. Гранулы соединения 1 (релуголикса) содержат соединение 1 (40 мг/таблетка), маннит (51 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (5 мг/таблетка), гидроксипропилцеллюлозу (3 мг/таблетка) и стеарат магния (1 мг/таблетка).

[0204] Гранулы E2/NETA содержат E2 (1 мг/таблетка), NETA (0,5 мг/таблетка), лактозу (69,9 мг/таблетка), МСС pH102 (8,5 мг/таблетка), прежелатинизированный крахмал (4,25 мг/таблетка) и стеарат магния (0,85 мг/таблетка).

Пример 9

[0205] Альтернативный состав таблетки может быть получен посредством способов, аналогичных примеру 1. Гранулы соединения 1 (релуголикса) содержат соединение 1 (40 мг/таблетка), маннит (51 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (5 мг/таблетка), гидроксипропилцеллюлозу (3 мг/таблетка) и стеарат магния (1 мг/таблетка).

[0206] Гранулы E2/NETA содержат E2 (1 мг/таблетка), NETA (0,5 мг/таблетка), лактозу (69,9 мг/таблетка), МСС pH101 (8,5 мг/таблетка), прежелатинизированный крахмал (4,25 мг/таблетка) и стеарат магния (0,85 мг/таблетка).

Пример 10

[0207] Альтернативный состав таблетки может быть получен посредством способов, аналогичных примеру 1. Гранулы соединения 1 (релуголикса) содержат соединение 1 (40 мг/таблетка), маннит (51 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (5 мг/таблетка), гидроксипропилцеллюлозу (3 мг/таблетка) и стеарат магния (1 мг/таблетка).

[0208] Гранулы E2/NETA содержат E2 (1 мг/таблетка), NETA (0,5 мг/таблетка), лактозу (69,9 мг/таблетка), МСС рН101 (8,5 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (4,25 мг/таблетка) и стеарат магния (0,85 мг/таблетка).

Пример 11

[0209] Альтернативный состав таблетки может быть получен посредством способов, аналогичных примеру 1. Гранулы соединения 1 (релуголикса) содержат соединение 1 (40 мг/таблетка), маннит (51 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (5 мг/таблетка) и гидроксипропилцеллюлозу (3 мг/таблетка).

[0210] Гранулы E2/NETA содержат E2 (1 мг/таблетка), NETA (0,5 мг/таблетка), маннит 100 SD (78,4 мг/таблетка) и натрия крахмала гликолят (4,25 мг/таблетка).

[0211] Стеарат магния (1,85 мг/таблетка) добавляют в конечную смесь.

Пример 12

[0212] Альтернативный состав таблетки может быть получен посредством способов, аналогичных примеру 1. Гранулы соединения 1 (релуголикса) содержат соединение 1 (40 мг/таблетка), маннит (51 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (5 мг/таблетка), гидроксипропилцеллюлозу (3 мг/таблетка) и стеарат магния (1 мг/таблетка).

[0213] Гранулы E2/NETA содержат E2 (1 мг/таблетка), NETA (0,5 мг/таблетка), маннит 100 SD (78,4 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (4,25 мг/таблетка) и стеарат магния (0,85 мг/таблетка).

Пример 13

[0214] Альтернативный состав таблетки может быть получен посредством способов, аналогичных примеру 1. Гранулы соединения 1 (релуголикса) содержат соединение 1 (40 мг/таблетка), маннит (51 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (5 мг/таблетка), гидроксипропилцеллюлозу (3 мг/таблетка) и стеарат магния (1 мг/таблетка).

[0215] Гранулы E2/NETA содержат E2 (1 мг/таблетка), NETA (0,5 мг/таблетка), маннит 100 SD (78,4 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (4,25 мг/таблетка) и стеарат магния (0,85 мг/таблетка).

Пример 14

[0216] Альтернативный состав таблетки может быть получен посредством способов, аналогичных примеру 1. Гранулы соединения 1 (релуголикса) содержат соединение 1 (40 мг/таблетка), маннит (51 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (5 мг/таблетка), гидроксипропилцеллюлозу (3 мг/таблетка) и стеарат магния (1 мг/таблетка).

[0217] Гранулы E2/NETA содержат E2 (1 мг/таблетка), NETA (0,5 мг/таблетка), маннит 100 SD (78,4 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (4,25 мг/таблетка) и стеарат магния (0,85 мг/таблетка).

Пример 15

[0218] Альтернативный состав таблетки может быть получен посредством способов, аналогичных примеру 1. Гранулы соединения 1 (релуголикса) содержат соединение 1 (40 мг/таблетка), маннит (51 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (5 мг/таблетка), гидроксипропилцеллюлозу (3 мг/таблетка) и стеарат магния (1 мг/таблетка).

[0219] Гранулы E2/NETA содержат E2 (1 мг/таблетка), NETA (0,5 мг/таблетка), маннит 100 SD (52,9 мг/таблетка), MCC pH102 (24,57 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (4,25 мг/таблетка) и стеарат магния (1,78 мг/таблетка).

Пример 16

[0220] Альтернативный состав таблетки может быть получен посредством способов, аналогичных примеру 1. Гранулы соединения 1 (релуголикса) содержат соединение 1 (40 мг/таблетка), маннит (51 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (5 мг/таблетка), гидроксипропилцеллюлозу (3 мг/таблетка) и стеарат магния (1 мг/таблетка).

[0221] Гранулы E2/NETA содержат E2 (1 мг/таблетка), NETA (0,5 мг/таблетка), маннит 100 SD (68,88 мг/таблетка), MCC pH102 (8,5 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (4,25 мг/таблетка) и стеарат магния (1,78 мг/таблетка).

Пример 17

[0222] Альтернативный состав таблетки может быть получен посредством способов, аналогичных примеру 1. Гранулы соединения 1 (релуголикса) содержат соединение 1 (40 мг/таблетка), маннит (51 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (5 мг/таблетка), гидроксипропилцеллюлозу (3 мг/таблетка) и стеарат магния (1 мг/таблетка).

[0223] Гранулы E2/NETA содержат E2 (1 мг/таблетка), NETA (0,5 мг/таблетка), маннит 100 SD (68,88 мг/таблетка), MCC pH101 (8,5 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (4,25 мг/таблетка) и стеарат магния (1,78 мг/таблетка).

Пример 18

[0224] Альтернативный состав таблетки может быть получен посредством способов, аналогичных примеру 1. Гранулы соединения 1 (релуголикса) содержат соединение 1 (40 мг/таблетка), маннит (51 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (5 мг/таблетка), гидроксипропилцеллюлозу (3 мг/таблетка) и стеарат магния (1 мг/таблетка).

[0225] Гранулы E2/NETA содержат E2 (1 мг/таблетка), NETA (0,5 мг/таблетка), маннит 100 SD (68,03 мг/таблетка), MCC pH101 (8,5 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (4,25 мг/таблетка) и стеарат магния (2,70 мг/таблетка).

Пример 19

[0226] Альтернативный состав таблетки может быть получен посредством способов, аналогичных примеру 1. Гранулы соединения 1 (релуголикса) содержат соединение 1 (40 мг/таблетка), маннит (51 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (5 мг/таблетка), гидроксипропилцеллюлозу (3 мг/таблетка) и стеарат магния (1 мг/таблетка).

[0227] Гранулы E2/NETA содержат E2 (1 мг/таблетка), NETA (0,5 мг/таблетка), лактозу (8,5 мг/таблетка), маннит 100 SD (68,03 мг/таблетка), натрия крахмала гликолят (4,25 мг/таблетка) и стеарат магния (0,85 мг/таблетка).

Пример 20

[0228] Составы по настоящему изобретению могут содержать разные количества маннита и/или лактозы. В таблице 5 продемонстрированы два таких состава. Состав на основе лактозы VX содержит небольшое количество общего маннита (27,57% вес/вес), при этом содержит большее количество лактозы (42,37% вес/вес). Состав на основе маннита VW содержит только маннит (69,94% вес/вес) и не содержит лактозы.

Таблица 5: Образцы составов композиций на основе лактозы VX и на основе маннита VW

Партия	Лактоза VX		Маннит VW	
	% вес/вес	мг/табл.	% вес/вес	мг/табл.
Соединение 1 (релуголикс)	21,62%	40	21,62%	40
Маннит	27,57%	51	69,94%	129,4
Натрия крахмала гликолят	2,70%	5	5,00%	9,25
Гидроксипропилцеллюлоза	1,62%	3	1,62%	3
Эстрадиола полугидрат	0,54%	1	0,54%	1
Норэтиндрона ацетат	0,27%	0,5	0,27%	0,5
Лактоза	42,37%	78,4	-	-
Прежелатинизированный крахмал	2,30%	4,25	-	-
Стеарат магния FB	1,00%	1,85	1,00%	1,85

[0229] Составы, содержащие лактозу, были более стабильными, чем составы, содержащие как лактозу, так и маннит, или составы, содержащие только маннит, при хранении составов в течение периода от 2 недель до 6 месяцев. В таблице 6 продемонстрировано одно исследование стабильности, где составы на основе лактозы VX и на основе маннита VW хранили, запаивали при 60°C и комнатной относительной влажности. Разложение соединения 1, E2 и NETA анализировали в различные моменты времени, записанные в таблице 6 как % примеси (вес/вес) в сравнении со стандартным рабочим раствором каждого компонента. Например, значение 0,37 в заголовке соединения 1 означает, что

общее количество продукта разложения (примеси) составляет 0,37% вес/вес от начальной массы соединения 1 по сравнению со стандартным рабочим раствором соединения 1.

[0230] Для получения образцов раствора составов для анализа соединения 1 12 таблеток взвешивали и переносили в мерную колбу объемом 50 мл и добавляли 7 мл деионизированной воды. Таблетки встряхивали на механическом встряхивателе до тех пор, пока все таблетки полностью не распались. Добавляли 13 мл этанола и 20 мл разбавителя (65:35 этанол:вода) и раствор обрабатывали ультразвуком в течение 20 минут перед выдерживанием и разбавлением разбавителем. Раствор смешивали и фильтровали через шприцевый фильтр PVDF с размером пор 0,2 мкм, отбрасывая первые 3 мл фильтрата. Фильтрат собирали и анализировали посредством сверхэффективной жидкостной хроматографии (UPLC).

[0231] Полученный образец подвергали UPLC, элюируя 100% фосфатным буфером с pH 2,4:ацетонитрилом:тетрагидрофураном (21:2:2). Соединение 1 определяли при 290 нм с временем удерживания, составляющим примерно 26,1 минуту.

[0232] Для получения образцов раствора составов для анализа E2 и NETA 10 таблеток взвешивали и переносили в мерную колбу объемом 250 мл и добавляли разбавитель (0,05 М раствора фосфата:ацетонитрила, 4:1) до приблизительно 80% объема. Таблетки встряхивали на механическом встряхивателе и обрабатывали ультразвуком до тех пор, пока все таблетки полностью не распались. Раствор фильтровали через шприцевый фильтр PVDF с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 3 мл фильтрата. Фильтрат собирали и дополнительно разбавляли посредством отмеривания пипеткой 6,0 мл фильтрата в мерную колбу объемом 20 мл и разбавляя до объема с помощью разбавителя. Затем смешанный образец анализировали посредством сверхэффективной жидкостной хроматографии (UPLC). Полученный образец подвергали UPLC, элюируя с использованием проходящих растворов А (0,2% трифторуксусной кислоты в воде) и В (0,2% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле). Градиент изменялся от 80% А и 20% В при времени = 0 минут до 10% А и 90% В при времени = 30 минут. NETA

определяли при 240 нм с приблизительным временем удерживания, составляющим 23,2 минуты, а E2 определяли при 280 нм с приблизительным временем удерживания, составляющим 18,5 минут.

Таблица 6: Сравнительное разложение активных ингредиентов в составах на основе лактозы и маннита при 60°C и комнатной относительной влажности

Момент времени	Общее количество примесей (% вес/вес) – лактоза VX			Общее количество примесей (% вес/вес) – маннит VW		
	релуголикс	E2	NETA	релуголикс	E2	NETA
Исходный	0,13	0,20	0,27	0,13	0,20	0,34
2 недели	0,23	0,22	0,44	0,31	0,24	1,25
1 месяц	0,33	0,25	0,44	0,41	0,24	1,28
3 месяца	0,34	0,24	0,41	0,53	0,35	1,63
6 месяцев	0,37	1,24	0,63	0,61	1,59	3,30

[0233] Как показано в таблице 6, количество продукта разложения NETA в составе на основе маннита VW увеличивается до 1,25% через всего 2 недели после хранения при 60°C и достигает 3,3% через 6 месяцев. В составе на основе лактозе VX количество продукта разложения NETA составляет всего 0,63% через 6 месяцев. Аналогично относительное количество продуктов разложения E2 для E2 для состава на основе лактозы VX и состава на основе маннита VW составляет 1,24% и 1,59% соответственно. Следовательно, термостабильность составов на основе лактозы является предпочтительней термостабильности составов на основе маннита.

Пример 21

[0234] Исследование биоэквивалентности проводили между комбинированной твердой лекарственной формой для перорального применения (таблица 4) и совместным введением соединения 1 и Activella (E2/NETA).

[0235] Activella представляет собой таблетку для перорального введения, содержащую либо 1 мг эстрадиола и 5 мг норэтиндрона ацетата и вспомогательные вещества, либо 0,5 мг эстрадиола и 0,1 мг норэтиндрона ацетата.

[0236] Исследование биоэквивалентности комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения представляло собой открытое рандомизированное исследование однократного введения с двумя схемами лечения, с тремя последовательностями, перекрестное с тремя периодами и частично повторяющимся дизайном для демонстрации биоэквивалентности между таблеткой, представляющей собой комбинированную твердую лекарственную форму для перорального применения, и совместным введением таблетки релуголикса в дозе 40 мг (состав T4B) и Activella (1 мг E2/0,5 мг NETA) у здоровых женщин в постменопаузе. Дизайны исследования соответствовали руководству FDA по исследованиям биоэквивалентности (FDA 2019b), а также соответствовали рекомендациям в руководстве ЕМА по исследованию биоэквивалентности.

[0237] Участников исследования рандомизировали на одну из трех последовательностей лечения с 10-дневными периодами вымывания между периодами лечения. Каждая последовательность лечения состояла из частично повторяющегося дизайна, в котором каждый участник получал один раз таблетку, представляющую собой комбинированную твердую лекарственную форму для перорального применения, и два раза получал совместное введение релуголикса и Activella перекрестным образом. В день 1 каждого периода лечения участники исследования получали назначенное им исследуемое лечение с 240 мл воды после ночного голодания в течение по меньшей мере 10 часов и продолжали голодать в течение примерно 4 часов после введения дозы. Прием воды ограничивали за 1 час перед и после введения исследуемого лекарственного средства. Образцы крови собирали в течение не более 168 часов после введения дозы для определения концентраций релуголикса в плазме крови и в течение не более 72 часов после введения дозы для определения концентраций NET в плазме крови и концентраций неконъюгированного E2, неконъюгированного E1 и общего E1 в сыворотке крови. Перед введением дозы отбирали образцы крови в трех повторностях (при -1,0, -0,5 и 0 часов относительно введения исследуемого лекарственного средства) для определения концентраций неконъюгированного E2 и общего и неконъюгированного E1 в сыворотке крови с целью облегчения расчета PK параметров с поправкой на исходный уровень. Было выбрано девяносто участников на основе оценок фармакокинетической вариабельности из ранее

проведенного исследования биосовместимости комбинированных твердых лекарственных форм для перорального применения, и они были рандомизированы ($n = 30$ в каждой последовательности лечения), и из них 86 участников завершили исследование. Средний возраст участников исследования составлял 55,9 лет.

[0238] Для оценки биоэквивалентности между таблеткой, представляющей собой комбинированную твердую лекарственную форму для перорального применения, и совместным введением таблетки соединения 1 (релуголикса) в дозе 40 мг и Activella предварительно устанавливали как первичные конечные точки $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} соединения 1 (релуголикса), неконъюгированного E2 с поправкой на исходный уровень, общего E1 с поправкой на исходный уровень и NET. Для полноты исследования предусматривались как вторичные конечные точки $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} неконъюгированного E2 без поправки, общего E1 без поправки и неконъюгированного E1 (с поправкой на исходный уровень или без нее). Логарифмически преобразованные фармакокинетические параметры анализировали посредством либо методики ABE, либо методики RSABE в зависимости от коэффициента вариации лечения в пределах эталона ($CV_{WR}\%$) этого параметра. Методику ABE применяли для оценки биоэквивалентности фармакокинетических параметров с низкой вариабельностью лечения в пределах эталона ($CV_{WR}\% < 30\%$), в том числе $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} неконъюгированного E2, общего и неконъюгированного E1 и NET в пределах (0,8000, 1,2500) при 90% CI для GMR (таблетки, представляющей собой комбинированную твердую лекарственную форму для перорального применения/совместного введения соединения 1 (релуголикса) и Activella) в качестве критериев приемлемости. Рассчитывали $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} E2 и E1 с поправкой на исходный уровень и без нее. Методику RSABE применяли для оценки биоэквивалентности фармакокинетических параметров с высокой вариабельностью лечения в пределах эталона ($CV_{WR}\% \geq 30\%$), в том числе $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} соединения 1 (релуголикса) в пределах (0,8000, 1,2500) для GMR (таблетки, представляющей собой комбинированную твердую лекарственную форму для перорального применения/совместное введение соединения 1 (релуголикса) и Activella) и 95% верхнего доверительного предела для разницы на основе эталонной шкалы меньше нуля или равной нулю, в качестве критериев приемлемости.

[0239] Результаты исследования биоэквивалентности продемонстрированы на ФИГ. 1 и в таблице 7. Обозначение «FDC» соответствует комбинированной твердой лекарственной форме для перорального применения.

[0240] Биоэквивалентность между таблеткой FDC и совместным введением таблетки релуголикса в дозе 40 мг и E2/NETA определяли на основе предварительно установленных критериев приемлемости в соответствии с FDA (например, Отраслевое руководство, Статистические подходы к установлению биоэквивалентности, Министерство здравоохранения и социальных служб США, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, Центр по оценке и изучению лекарственных препаратов [CDER], январь 2001 г.) и требованиями ЕМА (например, Руководство по исследованию биоэквивалентности. 2010 г.). Все 16 первичных и вторичных конечных точек соответствовали критериям приемлемости биоэквивалентности для соответствующих статистических способов.

[0241] Однократные дозы таблетки FDC или совместное введение релуголикса и E2/NETA в целом являлись безопасными и хорошо переносимыми. Все 18 зарегистрированных неблагоприятных явлений (у 15 участников) являлись легкой или средней степени тяжести и носили преходящий характер, из которых 12 явлений (у 9 участников) считались связанными с исследуемым лекарственным препаратом. В этом исследовании не было зафиксировано летальных случаев или серьезных побочных явлений. Один пациент досрочно выбыл из исследования вследствие несерьезного неблагоприятного явления (абсцесс зуба).

[0242] Определения некоторых аббревиатур, применяемых в данном документе, включают: $AUC_{0-\infty}$ = площадь под кривой зависимости концентрации препарата от времени с экстраполяцией до бесконечности; C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация; CI = доверительный интервал; CV = коэффициент вариации; E1 = эстрон; E2 = эстрадиол; FDA = Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов; FDC = комбинация фиксированных доз; GMR = соотношение среднегеометрических величин; NET = норэтиндрон; RSABE = средняя биоэквивалентность на основе эталонной шкалы.

Таблица 7: Результаты исследования биоэквивалентности

Аналит	Фармакокинетический параметр	n	CV _w R%	Среднее геометрическое или геометрическое LSM ^a	Таблетка FDC/Совместное введение Релуголикс + Activella		
					GMR (SE)	90% CI	95% верхний доверительный предел ^b
Первичные конечные точки							
Релуголикс (соединение 1)	AUC_{0-∞} (нг*ч./мл)						
	Таблетка FDC	85	37,6	171,5	1,0111	-	-0,0826
	Совместное введение (релуголикс Activella)	+		169,6	(0,0486)		
	C_{max} (нг/мл)						
Таблетка FDC	85	59,2	20,59	1,0209	-	-0,1875	
Совместное введение (релуголикс Activella)	+		20,17	(0,0726)			
Неконъюгированный E2 с поправкой исходный уровень	AUC_{0-∞} (пг*ч./мл)						
	Таблетка FDC	62	22,3	788,2	1,0031	0,9531, -	
	Совместное введение (релуголикс Activella)	+		785,7	(0,0307)	1,0558	
	C_{max} (пг/мл)						
Таблетка FDC	85	26,1	25,53	1,0634	1,0115, -		
Совместное введение (релуголикс Activella)	+		24,01	(0,0320)	1,1180		
Общий E1 с поправкой исходный уровень	AUC_{0-∞} (пг*ч./мл)						
	Таблетка FDC	79	13,8	172,7	0,9845	0,9589, -	
	Совместное введение (релуголикс Activella)	+		175,4	(0,0155)	1,0107	
	C_{max} (пг/мл)						
Таблетка FDC	85	15,0	19,97	0,8919	0,8573, -		

Аналит	Фармакокинетический параметр	n	CV _w R%	Среднее геометрическое или геометрическое LSM ^a	Таблетка FDC/Совместное введение Релуголикс + Activella		
					GMR (SE)	90% CI	95% верхний доверительный предел ^b
	Совместное введение (релуголикс Activella)	+		22,40	(0,0212)	0,9278	
НЕТА	AUC_{0-∞} (нг*ч./мл)						
	Комбинированная таблетка	85	8,5	15,74 15,81	0,9957 (0,0123)	0,9754, 1,0165	-
	Совместное введение (релуголикс Activella)	+					
	C_{max} (нг/мл)						
	Комбинированная таблетка	85	16,1	3,307 3,896	0,8488 (0,0216)	0,8137, 0,8854	-
	Совместное введение (релуголикс Activella)	+					
Вторичные конечные точки							
Неконъюгированный E2 без поправки	AUC_{0-∞} (пг*ч./мл)						
	Комбинированная таблетка	65	16,0	1385 1435	0,9655 (0,0215)	0,9303, 1,0021	-
	Совместное введение (релуголикс Activella)	+					
	C_{max} (пг/мл)						
	Комбинированная таблетка	85	23,3	32,26	1,0535 (0,0274)	1,0089, 1,1001	-
	Совместное введение (релуголикс Activella)	+		30,62			
Общий E1 без поправки	AUC_{0-∞} (нг*ч./мл)						
	Комбинированная таблетка	78	13,6	195,9 200,7	0,9764 (0,0160)	0,9501, 1,0033	-
	Совместное						

Аналит	Фармакокинетический параметр	n	CV _w R%	Среднее геометрическое или геометрическое LSM ^a	Таблетка FDC/Совместное введение Релуголикс + Activella			
					GMR (SE)	90% CI	95% верхний доверительный предел ^b	
	введение релуголикс Activella	+						
C_{max} (нг/мл)								
	Комбинированная таблетка Совместное введение релуголикс Activella	+	85	14,8	20,19 22,62	0,8925 (0,0211)	0,8581, 0,9283	-
Неконъюгированный E1 с поправкой исходный уровень	AUC_{0-∞} (пг*ч./мл)							
	Комбинированная таблетка Совместное введение релуголикс Activella	+	71	15,0	3985 4022	0,9909 (0,0203)	0,9576, 1,0253	-
	C_{max} (пг/мл)							
	Комбинированная таблетка Совместное введение релуголикс Activella	+	85	14,8	180,7 181,6	0,9947 (0,0201)	0,9619, 1,0287	-
Неконъюгированный E1 без поправки	AUC_{0-∞} (пг*ч./мл)							
	Комбинированная таблетка Совместное введение релуголикс Activella	+	68	13,3	6726 6843	0,9830 (0,0171)	0,9549, 1,0119	-
	C_{max} (пг/мл)							
	Комбинированная таблетка Совместное введение релуголикс	+	85	13,1	203,0 203,7	0,9965 (0,0182)	0,9668, 1,0272	-

Аналит	Фармакокинетический параметр	n	CV _w R%	Среднее геометрическое или геометрическое LSM ^a	Таблетка FDC/Совместное введение Релуголикс + Activella		
					GMR (SE)	90% CI	95% верхний доверительный предел ^b
	Activella						

Пример 22

[0243] Попытка получить альтернативный состав посредством способа, аналогичного способу примера 1, где вместо метанола во второй смеси для грануляции применяли этанол, не являлась успешной. Ссылаясь на таблицу 2, этанол применяли вместо метанола на стадии E1. Также только NETA применяли вместо комбинации E2/NETA. После приведения в псевдооживленное состояние порошкообразного слоя и распыления раствора NETA/этанола на порошок полученные гранулы прилипали к стенке сосуда. После грануляции и выгрузки выход составлял 88,3%. Материал также характеризовался комковатой консистенцией. Содержание NETA измеряли посредством HPLC. Результаты продемонстрировали высокую вариабельность в количестве NETA в гранулированном материале со стандартным отклонением, составляющем 11,4%.

Аббревиатуры, применяемые в фиг. 1 и фиг. 2: $AUC_{0-\infty}$ = площадь под кривой зависимости концентрации препарата от времени с экстраполяцией до бесконечности; C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация; CI = доверительный интервал; CV = коэффициент вариации; E1 = эстрон; E2 = эстрадиол; FDA = Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов; FDC = комбинация фиксированных доз; GMR = соотношение среднегеометрических величин; NET = норэтиндрон; RSABE = средняя биоэквивалентность на основе эталонной шкалы.

Примечание к фиг. 1 и фиг. 2: $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} релуголикса оценивали посредством методики RSABE с пределом (0,800, 1,2500) для GMR и 95% верхнего доверительного предела для разницы на основе эталонной шкалы меньше нуля в качестве критериев приемлемости.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения, содержащая:

приблизительно от 18% до 22% вес/вес N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли;

приблизительно от 0,3% до 0,7% вес/вес эстрадиола;

приблизительно от 0,1% до 0,4% вес/вес норэтиндрона ацетата;

приблизительно от 24% до 28% вес/вес маннита;

приблизительно от 2% до 6% вес/вес крахмала, выбранного из группы, состоящей из натрия крахмала гликолята, прежелатинизированного крахмала и их комбинации;

приблизительно от 0,5% до 3% вес/вес гидроксипропилцеллюлозы;

приблизительно от 0,5% до 3% вес/вес стеарата магния;

приблизительно от 38% до 42% вес/вес моногидрата лактозы и

приблизительно от 1% до 5% вес/вес пленочной оболочки.

2. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по п. 1, содержащая:

приблизительно 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли;

приблизительно 1 мг эстрадиола;

приблизительно 0,5 мг норэтиндрона ацетата;

приблизительно 51 мг маннита;

приблизительно 9 мг натрия крахмала гликолята;

приблизительно 3 мг гидроксипропилцеллюлозы;

приблизительно 2 мг стеарата магния;

приблизительно 78 мг моногидрата лактозы и

приблизительно 7 мг пленочной оболочки.

3. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по любому из пп. 1–2, где крахмал представляет собой натрия крахмала гликолят.

4. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по п. 3, где комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения содержит приблизительно 9 мг натрия крахмала гликолята.

5. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по любому из пп. 1–2, где крахмал представляет собой прежелатинизированный крахмал.

6. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по любому из пп. 1–2, где крахмал представляет собой комбинацию натрия крахмала гликолята и прежелатинизированного крахмала.

7. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по п. 6, содержащая приблизительно от 2% до 3% натрия крахмала гликолята и приблизительно от 2% до 3% прежелатинизированного крахмала.

8. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по любому из пп. 1–7, где количество продукта разложения релуголикса, присутствующего после хранения указанной комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения в течение 6 месяцев при 60°C и комнатной относительной влажности, не превышает 0,5% вес/вес.

9. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по любому из пп. 1–8, где количество продукта разложения эстрадиола, присутствующего после хранения указанной комбинированной твердой

лекарственной формы для перорального применения в течение 6 месяцев при 60°C и комнатной относительной влажности, не превышает 1,4% вес/вес.

10. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения по любому из пп. 1–9, где количество продукта разложения норэтиндрона ацетата, присутствующего после хранения указанной комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения в течение 6 месяцев при 60°C и комнатной относительной влажности, не превышает 1,4% вес/вес.

11. Способ получения комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения по пп. 1–10, при этом указанный способ включает:

а) получение первой совокупности гранул, содержащей одну или более подпартий, где каждая подпартия содержит N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевину или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, маннит, первую фракцию крахмала и гидроксипропилцеллюлозу;

б) получение второй совокупности гранул, содержащей эстрадиол, норэтиндрона ацетат, вторую фракцию крахмала и моногидрат лактозы;

в) смешивание первой совокупности гранул, и второй совокупности гранул, и стеарата магния с образованием конечной смеси и

д) нанесение пленочной оболочки на конечную смесь.

12. Способ по п. 11, включающий:

а) распыление водного раствора гидроксипропилцеллюлозы на смесь N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, маннита и первой фракции крахмала в псевдооживленном состоянии с образованием исходной смеси, где исходную смесь высушивают и измельчают с получением подпартии; и где одну или более подпартий смешивают с получением первой совокупности гранул;

b) распыление метанольного раствора эстрадиола и норэтиндрона ацетата на смесь на основе первой фракции моногидрата лактозы в псевдооживленном состоянии с образованием исходной смеси лактозы, где исходную смесь лактозы высушивают, измельчают и смешивают со второй фракцией моногидрата лактозы и второй фракцией крахмала с получением второй совокупности гранул;

c) смешивание указанной первой совокупности гранул с указанной второй совокупностью гранул и стеаратом магния с получением конечной смеси, где конечную смесь подвергают прессованию; и

d) нанесение пленочной оболочки из водной суспензии на конечную смесь и высушивание полученной конечной смеси, покрытой оболочкой, с образованием комбинированной твердой лекарственной формы для перорального применения.

13. Способ по любому из п. 11 или п. 12, где вторая совокупность гранул не содержит маннита.

14. Способ по любому из пп. 10–13, где первая совокупность гранул содержит две подпартии.

15. Способ по любому из пп. 11–14, где N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевину или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, маннит и первую фракцию крахмала приводят в псевдооживленное состояние в грануляторе с псевдооживленным слоем с расходом поступающего воздуха, составляющим 400–500 куб. фут/мин., и при температуре 75–80°C.

16. Способ по любому из пп. 12–15, где водный раствор гидроксипропилцеллюлозы распыляют со скоростью 250–350 г/мин. и при целевом давлении распыления, составляющем 2,5–4,5 бар.

17. Способ по любому из пп. 12–16, где исходную смесь высушивают до тех пор, пока измеренная температура на выходе не достигнет по меньшей мере 37°C, и измельчают посредством мельницы, оснащенной ситом с размером ячейки 3 мм, при скорости лопасти, составляющей 930 ± 100 об./мин., с получением первой совокупности гранул.

18. Способ по любому из пп. 12–17, где первую фракцию моногидрата лактозы приводят в псевдооживенное состояние в грануляторе с псевдооживенным слоем с расходом поступающего воздуха, составляющим 750–1050 куб. фут/мин., и при температуре 37–43°C.

19. Способ по любому из пп. 12–18, где метанольный раствор эстрадиола и норэтиндрона ацетата распыляют со скоростью 550–650 г/мин. и при целевом давлении распыления, составляющем 5 бар.

20. Способ по любому из пп. 12–19, где исходную смесь лактозы высушивают до тех пор, пока измеренная температура на выходе не достигает по меньшей мере 46°C, и измельчают посредством мельницы, оснащенной ситом с размером ячейки 0,5 мм, при скорости лопасти, составляющей 2500 ± 125 об./мин.

21. Способ по п. 20, где исходную смесь лактозы дополнительно измельчают со второй фракцией моногидрата лактозы и второй фракцией крахмала за 180 ± 15 оборотов.

22. Способ по любому из пп. 11–21, где первую совокупность гранул и вторую совокупность гранул смешивают в соотношении приблизительно 55% вес/вес и приблизительно 45% вес/вес соответственно за 70–170 оборотов.

23. Способ по п. 22, где смесь первой и второй совокупности гранул смешивают со стеаратом магния с получением конечной смеси.

24. Комбинированная твердая лекарственная форма для перорального применения, полученная способом по любому из пп. 11–23.

Фиг. 1

