



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128256** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 43/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: a 2021 01319</p> <p>(22) Дата подання заявки: 16.08.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 23.05.2024</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/765,154</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 17.08.2018</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 16.06.2021, Бюл.№ 24</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 22.05.2024, Бюл.№ 21</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2019/046789, 16.08.2019</p>	<p>(72) Винахідник(и): Джернеліус Джеспер (US), Менінг Марк Майкл (US)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ЕЙДОС ТЕРАПЬЮТІКС, ІНК., 101 Montgomery Street, 25th Floor, San Francisco, California 94104, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 9913826 B2, 13.03.2018 US 2013/095181 A1, 18.04.2013 WO 2018/071678 A1, 19.04.2018</p>
--	---

(54) ПРЕПАРАТИ AG10

(57) Реферат:

Винахід стосується таблетованого препарату, який містить AG10 або його фармацевтично прийнятну сіль і один або більше наповнювачів, де:

(a) зазначені таблетки містять щонайменше 40 % мас. або більше AG10 або його фармацевтично прийнятної солі,

(b) зазначені один або більше наповнювачів містять мікрокристалічну целюлозу високої якості, яка відрізняється (i) сферичною формою та пористою структурою полімерних частинок або (ii) голчастою формою полімерних частинок.

UA 128256 C2

Посилання на споріднені заявки

Дана заявка претендує на пріоритет, що надається відповідно до §119 статті 35 кодексу США (U.S.C.) У зв'язку з подачею попередньої заявки на патент США № 62/765154, поданої 17 серпня 2018 р., вміст якої повністю включено в даний документ через посилання.

5 Повідомлення про права на винаходи, зроблені в ході досліджень і розробок, що фінансуються з федерального бюджету

Не застосовується

Посилання на список послідовностей, таблиці або список комп'ютерних програм, представлених на компакт-диску

10 Не застосовується

Передумови створення винаходу

15 Причиною багатьох дегенеративних захворювань людини є зміни взаємодій між білковими молекулами та їх агрегація або внаслідок аномального згортання (фолдингу) білка, або в результаті активації тих чи інших сигнальних шляхів. Тому прицільний вплив на білок-білкові взаємодії (PPI) представляє інтерес з терапевтичної точки зору.

20 На сьогоднішній день схвалені прицільні інгібітори білок-білкових взаємодій також представляють собою білки, а не низькомолекулярні сполуки. Наприклад, для лікування ракових, аутоімунних, інфекційних та нейродегенеративних захворювань використовуються моноклональні антитіла (mAb), що забезпечують терапевтичний ефект. Отримання таких антитіл дуже дороге, їх необхідно вводити в організм за допомогою ін'єкцій, і це може визивати у пацієнта імунну відповідь. Тому залишається актуальною розробка низькомолекулярних інгібіторів білок-білкових взаємодій.

25 Одним прикладом аномальної агрегації білка є транстиретин (TTR, який називають також преальбуміном). Транстиретин дикого типу (wtTTR) - це гомотетрамірний білок з молекулярною масою 55 кДа; він міститься в крові і в спинномозковій рідині. При дисоціації тетрамер транстиретину може давати димери, які некоректно згортаються в амілоїдогенні мономери. Утворення амілоїдогенних мономерів спостерігалось як у випадку транстиретину дикого типу, так і для більше ніж 100 мутантних варіантів цього білка. У ході досліджень було показано, що при стабілізації тетрамірної форми транстиретину послаблюється некоректне згортання

30 амілоїдогенних мономерів і подальше утворення транстиретинового амілоїду. Нещодавно як багатообіцяючий кандидат для лікування захворювань, пов'язаних з транстиретинним амілоїдозом, таких як TTR амілоїдна кардіоміопатія і ATTR амілоїдна полінейропатія, була виявлена сполука, названа 3-(3-(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)пропокси)-4-фторбензойна кислота (AG10). Вона описана у публікації WO2014/100227. Незважаючи на відкриття цієї речовини вдосконалені фармацевтичні препарати, які забезпечили б підвищену стабільність і відтворювану фармакокінетику транстиретину, залишаються туманною перспективою.

40 Таким чином, є нагальна потреба у створенні фармацевтичних препаратів, придатних для введення людині і тваринам. Даний винахід покликаний задовольнити цю потребу, а також забезпечує пов'язані з цим переваги.

Коротке розкриття сутності винаходу

45 В даному винаході запропоновані таблетовані препарати з високим лікарським навантаженням AG10 або фармацевтично прийнятних солей цієї сполуки, що містить також, щонайменше, один фармацевтичний ексципієнт, обраний із одного або більше наповнювачів, одного або більше сполучних агентів, одного або більше дезінтегруючих агентів і одного або більше агентів, які покращують ковзання. У деяких варіантах здійснення винаходу таблетки зазначеного препарату покриті оболонкою з покриваючого агента.

Короткий опис креслень

50 Фіг. 1 зображує технологічну схему виготовлення препаратів AG10, як описано в Прикладі 2.

Фіг. 2 - фотографія таблеток з оболонкою, що містять AG10 HCl, отримання яких описано в Прикладі 2.

Фіг. 3 - профіль розчинення твердих таблетованих препаратів AG10, описаних в Прикладі 2.

Фіг. 4 зображує технологічну схему виготовлення препаратів AG10, як описано в Прикладі 3.

55 Фіг. 5 зображує схему отримання водної суспензії для покриття препаратів AG10 оболонкою, як описано в Прикладі 3.

Фіг. 6 - фотографії, які демонструють відсутність крайової ерозії після випробування на стирання таблеток L018A (ліворуч; отримані при високому тиску пресування) і L018B (праворуч; отримані при помірному тиску пресування), що містять 33,0 % AG10.

60 Фіг. 7 - фотографії, які демонструють значну ерозію по краях після випробування на стирання таблетки L016 (ліворуч) і L017 (праворуч), що містять 40 % AG10 і отримані при

максимально можливого тиску пресування).

Фіг. 8 зображує технологічну схему для таблеток, що містять 33 % AG10 HCl, як описано в Прикладі 4.

5 Фіг. 9 зображено технологічну схему для таблеток, що містять 66,7 % AG10 HCl, як описано в Прикладі 4.

Фіг. 10 - профіль розчинення таблеток, що містять 33,3 % AG10 HCl, після зберігання за температури 40 °C і відносній вологості (RH) 75 %. T=0 (не закрашені трикутники), T=1 міс. (не закрашені ромби), T=3 міс. (закрашені кружки), T=6 міс. (закрашенні квадрати).

10 Фіг. 11 - профіль розчинення таблеток, що містять 66,7 % AG10 HCl, після зберігання за температури 40 °C і відносній вологості (RH) 75 %. T=0 (не закрашені трикутники), T=3 міс. (закрашені кружки), T=6 міс. (закрашенні квадрати).

Детальний опис винаходу

Загальна частина

15 Даний винахід заснований частково на тому несподівано виявленому факті, що препарати, які містять 40 % або більше AG10, можна з успіхом отримувати у формі таблеток. Такі таблетовані препарати особливо добре підходять для введення як людині, так і тваринам, тому що при зазначеному вмісті AG10 досягається необхідна стабільність і фармакокінетичні властивості, які потрібні для перорального застосування. Інші лікарські форми, наприклад капсули, не відповідають цим вимогам.

20 Таблетовані препарати з високим лікарським навантаженням і негайне вивільнення AG10 були успішно отримані з використанням мікрокристалічної целюлози високого гатунку. Навпаки, у таблеток, які містять більше 33,3 % AG10, але використовують мікрокристалічну целюлозу звичайних сортів, при перевірці на стирання спостерігаються ознаки ерозії і погіршення швидкості розчинення після тривалого зберігання.

25 II. Визначення

У цьому документі всі технічні і наукові терміни вживаються в значеннях, відомих середньому спеціалісту в області техніки, до якої відноситься даний винахід (якщо особливо не обумовлене інше). Крім того, при здійсненні даного винаходу на практиці можна використовувати будь-які методи або матеріали, подібні з описаними в цьому документі або еквівалентні їм. Для цілей даного винаходу нижче наведено визначення наступних термінів.

30 В цьому документі іменники в однині (артиклі «a», «an» і «the») вживаються в значенні не тільки однини, але включають також значення «більше одного». Наприклад, форми іменників в однині («a», «an» і «the») включають значення множини, якщо з контексту з очевидністю не слідує інше. Так, наприклад, вираз «клітина» («a cell») охоплює безліч таких клітин, а «зазначений агент» («the agent») охоплює один або більше агентів, відомих спеціаліст в даній області техніки, і т.п.

40 У цьому документі вираз «близько» означає діапазон значень, який включає вказане значення, який середній фахівець в даній області техніки вважатиме розумно схожим з даною величиною. У деяких варіантах здійснення винаходу вираз «близько» означає в межах стандартного відхилення при вимірюванні даної величини способами, які зазвичай використовують у цій області техніки. У деяких варіантах здійснення винаходу вираз «близько» означає діапазон +/- 10 % від зазначеної величини. У деяких варіантах здійснення винаходу вираз «близько» означає вказане значення.

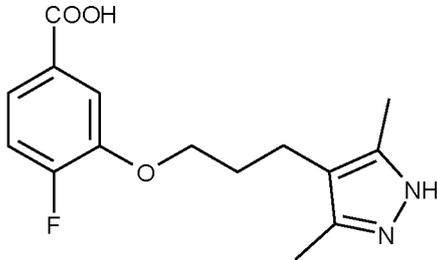
45 Термін «таблетка» відноситься до твердої лікарської форми з оболонкою або без неї. Термін «таблетка» відноситься також до таблеток з оболонкою з одного, двох, трьох або більше шарів, причому кожен зі згаданих вище типів таблеток може мати оболонку з одного або більше шарів або не мати її. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані таблетки отримують шляхом роликового пресування або іншим придатним способом, відомих в даній області техніки. Термін «таблетка» включає також мінітаблетки, які розсмоктуються, жувальні, шипучі і які розпадаються у роті таблетки. Таблетки за винаходом містять AG10 і, щонайменше, один фармацевтичний ексципієнт, обраний з одного або більше наповнювачів, одного або більше сполучних агентів, одного або більше дезінтегруючих агентів і одного або більше агентів, які покращують ковзання. За необхідності таблетка містить також покриваючий агент, який утворює оболонку. У розрахунках масової долі інгредієнтів таблетованого препарату у відсотках кількість покриваючого агента не враховується, тобто в цьому документі наводиться значення масової

55 60 Термін «сіль» в цьому документі відноситься до кислих або основних солей сполук за винаходом. Типовими прикладами фармацевтично прийнятних солей є солі неорганічних кислот (соляної, бромистоводневої, фосфорної та ін.), органічних кислот (оцтової, пропіонової, глутамінової, лимонної та ін.), Солі четвертинного амонію (що утворюються з використанням

метилйодиду, етильйодиду та ін.). Слід розуміти, що фармацевтично прийнятні солі нетоксичні. Додаткові відомості про фармацевтично прийнятні солі є в 17-му виданні Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, яке включене в даний документ за допомогою посилання.

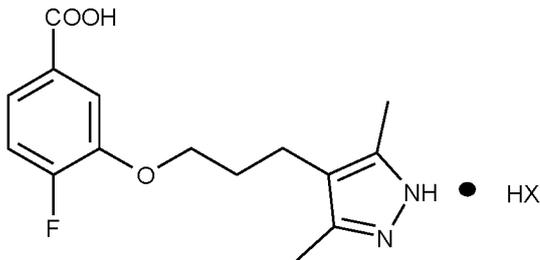
5 III. Варіанти здійснення винаходу

Даним винаходом пропонуються, крім усього іншого, таблетовані препарати сполуки AG10 або її фармацевтично прийнятних солей. AG10 описується наступною формулою:



10

У деяких варіантах здійснення винаходу фармацевтично прийнятні солі AG10 відповідають формулі I.



(I),

15

де X є фармацевтично прийнятний аніон протонвмісної кислоти.

Для отримання фармацевтично прийнятних солей, описаних формулою I, придатні різні протонвмісні кислоти. Слід розуміти, що від того, яка використовується протонвмісна кислота, залежить, яким буде фармацевтично прийнятний аніон протонвмісної кислоти. Наприклад, протонвмісні кислоти, які можна використовувати у винаході, включають соляну, бромистоводневу, сульфонові (пара-толуолсульфонову, метансульфонову та ін.), азотну або оцтову кислоти. Таким чином, фармацевтично прийнятні аніони протонвмісних кислот за даним винаходом включають хлорид (Cl⁻), бромід (Br⁻), сульфонат (HS(O)₂O⁻), тозилат (TsO⁻), мезлат (MsO⁻), нітрат (NO₃⁻) і ацетат (CH₃C(O)O⁻) або їх комбінації.

20

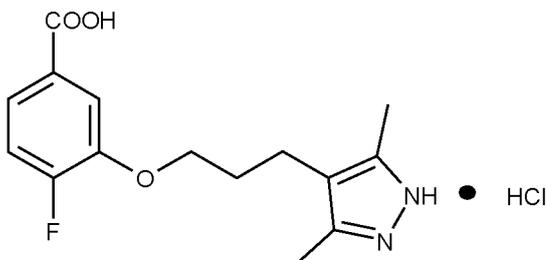
25

У деяких варіантах здійснення винаходу фармацевтично прийнятний аніон протонвмісної кислоти є мезлат.

У деяких варіантах здійснення винаходу фармацевтично прийнятний аніон протонвмісної кислоти є тозилат.

30

У деяких варіантах здійснення винаходу фармацевтично прийнятний аніон протонвмісної кислоти є хлорид, а фармацевтично прийнятна сіль за формулою I описується формулою (Ia)



(Ia).

35

Фармацевтично прийнятні солі формули I можна отримати з допомогою ряду засобів, які зазвичай використовують в даній області техніки. Наприклад, змішують вільну кислотну форму сполуки за Формулою I зі стехіометричною кількістю відповідної кислоти у воді, органічному

розчиннику або в їх суміші. У деяких варіантах здійснення винаходу фармацевтично прийнятні солі сполуки за формулою I отримують у неводному середовищі, наприклад в ефірі, етилацетаті, етиловому спирті, ізопропіловому спирті або в ацетонітрилі. У деяких варіантах здійснення винаходу фармацевтично прийнятні солі сполуки за формулою I отримують так:

5 розчиняють сполуку формули IX у воді, додають відповідну кількість кислоти HX і в отриману суміш додають неводний розчинник, наприклад неводне середовище, вказане вище, щоб викристалізувалася шукана сіль. У деяких варіантах здійснення винаходу згадана відповідна кількість кислоти HX - це стехіометрична кількість. Зрозуміло, що HX містить водень, а X є фармацевтично прийнятним аніоном протонвмісної кислоти з числа зазначених вище.

10 В таблетованих препаратах за винаходом сполука AG10 або її фармацевтично прийнятна сіль міститься в відносній кількості, наприклад, від близько 40 % мас. до близько 85 % мас. або від близько 50 % мас. до близько 75 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу таблетовані препарати містять сполуку AG10 або її фармацевтично прийнятну сіль в відносній кількості від близько 50 % мас. до близько 70 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу

15 таблетовані препарати містять сполуку AG10 або її фармацевтично прийнятну сіль у відносній кількості близько 50 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу таблетовані препарати містять сполуку AG10 або її фармацевтично прийнятну сіль у відносній кількості близько 66,7 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу таблетовані препарати містять сполуку AG10 або її фармацевтично прийнятну сіль у відносній кількості близько 75 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу таблетовані препарати містять сполуку AG10 або її фармацевтично прийнятну сіль в відносній кількості близько 80 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу таблетовані препарати містять сполуку AG10 або її фармацевтично прийнятну сіль у відносній кількості близько 85 % мас.

20 Кількість AG10 або її фармацевтично прийнятної солі в таблетованому препараті за винаходом становить від близько 0,1 мг до близько 500 мг, від близько 0,1 мг до близько 250 мг або від близько 0,1 мг до близько 100 мг. У деяких варіантах здійснення винаходу кількість AG10 або її фармацевтично прийнятної солі в таблетованому препараті становить близько 10, 25, 50, 100, 200, 300, 400 або 500 мг. У деяких варіантах здійснення винаходу кількість AG10 або її фармацевтично прийнятної солі в таблетованому препараті становить близько 50, 100, 200 або 400 мг. У деяких варіантах здійснення винаходу сумарна маса (наприклад, маса активних інгредієнтів разом з ексципієнтами, за винятком оболонки таблетки) таблетки становить від близько 50 мг до близько 1500 мг. Наприклад, сумарна маса твердої лікарської форми становить близько 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1 000 або 1500 мг.

25 У склад таблетованого препарату за даним винаходом може входити, щонайменше, один інгредієнт, який обирається з одного або більше наповнювачів, одного або більше сполучних агентів, одного або більше дезінтегруючих агентів і одного або більше агентів, що покращує ковзання, або інші інгредієнти. У деяких варіантах здійснення винаходу таблетований препарат містить один або більше наповнювачів, обраних з мікрористалічного наповнювача високих сортів, неорганічного сольового наповнювача, дезінтегруючого агента і агента, що поліпшує ковзання.

30

35 У деяких варіантах здійснення винаходу пропонований таблетований препарат містить один або більше наповнювачів. Відповідні наповнювачі описані нижче. У деяких варіантах здійснення винаходу один або більше наповнювачів містяться в таблетованому препараті у кількості від близько 1 % мас. до близько 60 % мас., від близько 5 % мас. до близько 55 % мас., від близько 10 % мас. до близько 50 % мас. або від близько 15 % мас. до близько 45 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу один або більше наповнювачів містяться в таблетованому препараті у кількості близько 42,5 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу один або більше наповнювачів містяться в таблетованому препараті у кількості близько 25,8 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу один або більше наповнювачів містяться в таблетованому препараті у кількості близько 17,5 % мас.

40

45 У деяких варіантах здійснення винаходу пропонований таблетований препарат містить від одного до трьох наповнювачів. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонований таблетований препарат містить один-два наповнювача. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонований таблетований препарат містить два наповнювача.

50 Відповідні наповнювачі включають, наприклад, олігосахариди (наприклад, лактозу), цукри, крохмалі, модифіковані крохмалі, цукрові спирти (наприклад, маніт, сорбіт, ксиліт, лактітол), неорганічні солі, похідні целюлози (наприклад, мікрористалічну целюлозу, кремнійвмісну мікрористалічну целюлозу, целюлозу, гіпромелозу), сульфат кальцію, силікати і оксиди алюмінію-магнію і т.п. Приклади неорганічних солей, які слугують наповнювачами, включають

55

60 фосфати (наприклад, дигідрат двозаміщеного ортофосфат кальцію), сульфати і діоксид

кремнію. У деяких варіантах здійснення винаходу один або більше наповнювачів у пропонуваному таблетованому препараті включають похідні целюлози або солі(хлориди, фосфати, сульфати і ін.) лужноземельних металів. У деяких варіантах здійснення винаходу один або більше наповнювачів у пропонуваному таблетованому препараті включають похідні целюлози і неорганічні солі. У деяких варіантах здійснення винаходу один або більше наповнювачів у пропонуваному таблетованому препараті представлені мікрокристалічною целюлозою і діоксидом кремнію. У деяких варіантах здійснення винаходу один або більше наповнювачів у пропонуваному таблетованому препараті представлені мікрокристалічною целюлозою. У деяких варіантах здійснення винаходу використовується мікрокристалічна целюлоза високої якості.

Мікрокристалічна целюлоза високої якості - це продукт, який отримується з целюлози і має специфічні властивості, які не виражені у більш стандартних препаратів целюлози. Наприклад, в деяких варіантах здійснення винаходу мікрокристалічна целюлоза високої якості відрізняється сферичною формою і пористою структурою полімерних частинок. Ці властивості присутні у мікрокристалічній целюлозі марки UF з лінії CEOLUS™ (наприклад, UF-702 і UF-711) і у подібних продуктів, наявних в продажу. У деяких варіантах здійснення винаходу мікрокристалічна целюлоза високої якості відрізняється голчастою формою полімерних частинок. Ці властивості присутні у мікрокристалічній целюлозі марка KG з лінії CEOLUS™ (наприклад, KG-802 і KG-1000).

Целюлозний наповнювач високої якості міститься в препаратах за винаходом у кількості від близько 1 % мас. до близько 60 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу мікрокристалічна целюлоза високої якості присутня в пропонуваних препаратах у кількості від близько 5 % мас. до близько 55 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу мікрокристалічна целюлоза високої якості присутня в пропонуваних препаратах у кількості від близько 10 % мас. до близько 50 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу мікрокристалічна целюлоза високої якості присутня в пропонуваних препаратах у кількості від близько 15 % мас. до близько 45 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу мікрокристалічна целюлоза високої якості присутня в пропонуваних препаратах у кількості близько 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 або 45 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу мікрокристалічна целюлоза високої якості присутня в пропонуваних препаратах у кількості близько 17 %. У деяких варіантах здійснення винаходу мікрокристалічна целюлоза високої якості присутня в пропонуваних препаратах у кількості близько 26 %. У деяких варіантах здійснення винаходу мікрокристалічна целюлоза високої якості присутня в пропонуваних препаратах у кількості близько 42 %.

У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані таблетовані препарати містять один або більше сполучних агентів. Придатні зв'язуючі агенти описуються нижче. У деяких варіантах здійснення винаходу один або більше сполучних агентів присутні в зазначених препаратах у кількості від близько 0,5 % мас. до близько 15 % мас., від близько 0,5 % мас. до близько 10 % мас. або від близько 1 % мас. до близько 10 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу один або більше сполучних агентів присутні в зазначених препаратах у кількості від близько 3 % мас. до близько 8 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу один або більше сполучних агентів присутні в зазначених препаратах у кількості близько 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу один або більше один або більше сполучних агентів присутні в зазначених препаратах у кількості близько 5 % мас.

У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані таблетовані препарати містять один-три сполучних агента. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані таблетовані препарати містять один сполучний агент.

Придатні сполучні агенти включають, наприклад, повідон, лактозу, крохмаль, модифіковані крохмалі, цукор, аравійську камедь, трагакантову камедь, гуарову камедь, пектин, сполучні агенти на основі воску, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксиетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, сополімервінілпіролідон і вінілацетат (коповідон), желатин, альгінат натрію та ін. Нецелюлозні сполучні агенти включають полімерні та інші сполучні речовини, які не містять целюлозний «скелет». Приклади нецелюлозних сполучних агентів включають повідон, лактозу, крохмаль, модифіковані крохмалі, камеді, гуарову камедь, пектин, воски, желатини, альгінати та ін. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані препарати містять нецелюлозний сполучний агент, наприклад повідон або сополімер вінілпіролідону і вінілацетату. У деяких варіантах здійснення винаходу сполучним агентом служить сополімер вінілпіролідону і вінілацетату.

У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані таблетовані препарати містять один

або більше дезінтегруючих агентів. Відповідні дезінтегруючі агенти описуються нижче. У деяких варіантах здійснення винаходу один або більше дезінтегруючих агентів присутні в зазначених препаратах у кількості від близько 1 % мас. до близько 15 % мас., від близько 1 % мас. до близько 12 % мас. або від близько 1 % мас. до близько 10 % мас. У деяких варіантах здійснення

5 винаходу один або більше дезінтегруючих агентів присутні в зазначених препаратах у кількості 3-8 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу зазначені препарати містять 3, 4, 5, 6, 7 або 8 % мас. дезінтегруючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу зазначені препарати містять близько 5 % мас. дезінтегруючого агента. У деяких варіантах здійснення винаходу зазначені препарати містять близько 6 % мас. дезінтегруючого агента.

10 У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані таблетовані препарати містять один-три дезінтегруючих агента. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані таблетовані препарати містять один дезінтегруючий агент.

Відповідні дезінтегруючі агенти включають, наприклад, кроскармелозу натрію, кросповідон, полівінілпіролідон, натрію гліколят крохмалю (карбоксиметилкрохмаль натрію), кукурудзяний крохмаль. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані препарати містять такий

15 дезінтегруючий агент, як натрію гліколят крохмалю або кросповідон. У деяких варіантах здійснення винаходу дезінтегруючий агент є кроскармелоза натрію.

У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані таблетовані препарати містять один або більше агентів, які покращують ковзання. Придатні речовини, які покращують ковзання, описані нижче. У деяких варіантах здійснення винаходу в зазначених препаратах один або

20 більше агентів, що поліпшують ковзання, містяться у кількості від близько 0,1 % мас. до близько 8 % мас., від близько 0,5 % мас. до близько 5 % мас., від близько 0,5 % мас. до близько 3 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу в зазначених препаратах один або більше агентів, які покращують ковзання, містяться у кількості близько 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4 або 5 % мас. У

25 деяких варіантах здійснення винаходу в зазначених препаратах один або більше агентів, які поліпшують ковзання, містяться у кількості близько 2 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу в зазначених препаратах один або більше агентів, які поліпшують ковзання, містяться у кількості близько 1,5 % мас.

У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані таблетовані препарати містять один-три агента, які поліпшують ковзання. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані таблетовані препарати містять один агент, який поліпшує ковзання.

Придатні агенти, які покращують ковзання, включають, наприклад, стеарат магнію, стеаринову кислоту, пальмітинову кислоту, стеарат кальцію, тальк, карнаубський віск, гідрогенізовані рослинні олії, мінеральні олії, поліетиленгліколь і стеарилфумарат натрію. У

35 деяких варіантах здійснення винаходу один або більше агентів, які покращують ковзання, представлені стеаратом магнію і/або стеарилфумаратом натрію. У деяких варіантах здійснення винаходу один або більше агентів, які покращують ковзання, представлені стеаратом магнію.

Інші придатні наповнювачі, сполучні агенти, дезінтегруючі агенти, агенти, які поліпшують ковзання, і інші наповнювачі описані в довідниках Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, American Lachman, Leon, 1976; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1, 2nd Edition, Lieberman, Herbert A., et al, 1989; Modern Pharmaceutics, Banker, Gilbert і Rhodes, Christopher T, 1979; і Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Edition, 1975, кожен з яких повністю включений в даний документ за допомогою посилання.

40

У деяких варіантах здійснення винаходу таблетки пропонувані препаратів покриті оболонкою з покриваючого агента. Придатні покриваючі агенти включають етилцелюлозу, поліметакрилати, а також продукти лінії OPADRY™. У деяких варіантах здійснення винаходу, для покриття таблеток оболонкою використовуються плівкоутворювачі Opadry Clear, Opadry Blue 13B50579, Opadry White 33628707, Opadry QX 321A180025 або Opadry II (33G28707). У

45 деяких варіантах здійснення винаходу покриваючим агентом є Opadry White 33628707. У деяких варіантах здійснення винаходу покриваючим агентом є Opadry QX 321A180025. У деяких варіантах здійснення винаходу покриваючий агент представлений продуктом Opadry II (33G28707). При розрахунку масових часток компонентів таблетованих препаратів за даним

50 винаходом у відсотках кількість покриваючого агента не враховується. Таким чином, у цьому документі масові частки компонентів наведені для таблеток без оболонки.

У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані таблетовані препарати містять AG10 або її фармацевтично прийнятну сіль у кількості від близько 40 % мас. до близько 85 % мас.; один або більше наповнювачів у кількості від близько 5 % мас. до близько 55 % мас.; один або

55 більше сполучних агентів у кількості від близько 0 % мас. до близько 15 % мас.; один або більше дезінтегруючих агентів у кількості від близько 1 % мас. до близько 15 % мас. і один або

60 більше агентів, які покращують ковзання, у кількості від близько 0,1 % мас. до близько 8 % мас.

У деяких варіантах здійснення винаходу зазначені препарати включають покриваючий агент.

У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані таблетовані препарати містять AG10 або її фармацевтично прийнятну сіль у кількості від близько 50 % мас. до близько 75 % мас.; один або більше наповнювачів у кількості від близько 10 % мас. до близько 50 % мас.; один або більше дезінтегруючих агентів у кількості від близько 3 % мас. до близько 8 % мас. і один або більше агентів, які покращують ковзання, у кількості від близько 0,5 % мас. до близько 3 % мас.

У деяких варіантах здійснення винаходу зазначені препарати включають покриваючий агент.

У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані таблетовані препарати містять AG10 або її фармацевтично прийнятну сіль у кількості близько 50 % мас.; один або більше наповнювачів у кількості близько 42,5 % мас.; дезінтегруючий агент у кількості близько 6 % мас. і агент, який поліпшує ковзання, у кількості близько 1,5 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу зазначені препарати включають покриваючий агент.

У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані таблетовані препарати містять AG10 або її фармацевтично прийнятну сіль у кількості близько 66,7 % мас.; один або більше наповнювачів у кількості близько 25,8 % мас.; дезінтегруючий агент у кількості близько 6 % мас. і агент, який поліпшує ковзання, у кількості близько 1,5 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу зазначені препарати включають покриваючий агент.

У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані таблетовані препарати містять AG10 або її фармацевтично прийнятну сіль у кількості близько 75 % мас.; один або більше наповнювачів у кількості близько 17,5 % мас.; дезінтегруючий агент у кількості близько 6 % мас. і агент, який поліпшує ковзання, у кількості близько 1,5 % мас. У деяких варіантах здійснення винаходу зазначені препарати включають покриваючий агент.

У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані таблетований препарат при перевірці розчинності з допомогою апарату типу II (лопатева мішалка) в розчині 0,1 н. HCl за температури $37 \pm 0,5$ °C і швидкості обертання 50 об/хв. розчинявся, щонайменше, на 75 % за 10 хвилин. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані таблетований препарат при перевірці розчинності з допомогою апарату типу II (лопатева мішалка) в розчині 0,1 н. HCl за температури $37 \pm 0,5$ °C і швидкості обертання 50 об/хв. розчинявся, щонайменше, на 85 % за 10 хвилин. У деяких варіантах здійснення винаходу пропонувані таблетований препарат при перевірці розчинності з допомогою апарату типу II (лопатева мішалка) в розчині 0,1 н. HCl за температури $37 \pm 0,5$ °C і швидкості обертання 50 об/хв. розчинявся, щонайменше, на 95 % за 10 хвилин. У деяких варіантах здійснення винаходу перевірка розчинності проводилася в перший тиждень після виготовлення таблеток. У деяких варіантах здійснення винаходу перевірка розчинності проводилася через, щонайменше, один місяць після виготовлення таблеток. У деяких варіантах здійснення винаходу перевірка розчинності проводилася через, щонайменше, 3 місяці після виготовлення таблеток. У деяких варіантах здійснення винаходу перевірка розчинності проводилася через, щонайменше, 6 місяців після виготовлення таблеток. У деяких варіантах здійснення винаходу перед перевіркою розчинності таблетки витримували протягом 1 місяця за температури 25 °C і відносній вологості (RH) 60 %. У деяких варіантах здійснення винаходу перед перевіркою розчинності таблетки витримували протягом 2 місяців за температури 25 °C і відносній вологості (RH) 60 %. У деяких варіантах здійснення винаходу перед перевіркою розчинності таблетки витримували протягом 3 місяців за температури 25 °C і відносній вологості (RH) 60 %. У деяких варіантах здійснення винаходу перед перевіркою розчинності таблетки витримували протягом 1 місяця за температури 40 °C і відносній вологості (RH) 75 %. У деяких варіантах здійснення винаходу перед перевіркою розчинності таблетки витримували протягом 3 місяців за температури 40 °C і відносній вологості (RH) 75 %. У деяких варіантах здійснення винаходу перед перевіркою розчинності таблетки витримували протягом 6 місяців за температури 40 °C і відносній вологості (RH) 75 %.

IV. Приклади

Наведені нижче приклади служать тільки для ілюстрації і не обмежують обсяг даного винаходу, що визначається формулою винаходу.

Приклад 1. Оцінка капсул і таблеток. При пероральному прийомі для капсул отримані нестабільні фармакокінетичні дані

Визначали фармакокінетичні показники для сполуки AG10 у собак при її пероральному прийомі через шлунковий зонд 1 раз на добу протягом 3 діб в дозах 20, 60 і 200 мг на 1 кг маси тіла (Експеримент №1). У кожній групі особин було по дві тварини кожної статі. У тварин брали зразки крові в день 1 - до введення препарату і через 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 12 і 24 години після введення, в день 3 - до введення препарату і через 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 12, 24, 48 і 72 години після введення. У зразках плазми крові визначали AG10 методом рідинної хроматографії з мас-спектрометрією (LC-MS/MS). В цілому, в середніх значеннях максимальної концентрації AG10 в

плазмі крові (C_{max}) і площі під кривою концентрація-час (AUC_{0-24}) не було виявлено відмінностей між статями; тому в таблиці 1 (див. нижче) представлені сукупні, без поділу за статями, результати дослідження, в якому доза AG10 становила 20 мг на 1 кг маси тіла.

5 Також визначали фармакокінетичні показники для сполуки AG10 у самців і самок собак породи бігль, які вже піддавалися впливу (експеримент № 2). В цьому експерименті були три групи особин (по 2 тварини кожної статі в кожній). У групах 1 та 2, собаки отримували AG10 в складі препарату з 0,5 % метилцелюлози (MC) в дозі 5 мг на 1 кг маси тіла і 20 мг/кг, відповідно. У групі 3 собаки отримували AG10 у формі желатинових капсул у дозі 20 мг/кг. У тварин брали зразки крові до введення препарату і приблизно через 2; 4; 8; 12 і 24 години після введення. У зразках плазми крові визначали AG10 методом рідинної хроматографії з мас-спектрометрією (LC-MS/MS). Загальний вплив (експозицію) AG10, що оцінюється за площею під кривою концентрація в плазмі крові-час (AUC_{0-24}), у собак, які отримували 20 мг/кг AG10 в суспензії з 0,5 % метилцелюлози, був схожим з тим, що спостерігався при такій самій дозі в експерименті № 1 (див. таблицю 1). Значення цього показника були також подібні у тварин, які одержували 15 однакову дозу AG10 або у вигляді суспензії з 0,5 % метилцелюлози, або у формі желатинових капсул, які не містили будь-яких наповнювачів.

20 Також AG10 давали перорально чотирьом самцям бігль у кількості 50 мг у вигляді таблетки, 200 мг у вигляді таблетки і 200 мг у вигляді капсул (експеримент № 3). У тварин брали зразки крові до введення препарату і приблизно через 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 12, 24, 48, 72 і 96 годин після введення. У зразках плазми крові визначали AG10 методом LC-MS/MS. У особин, які отримували 200 мг AG10 у вигляді таблеток і у вигляді капсул значення C_{max} і AUC_{0-inf} істотно не відрізнялися ($P < 0,05$) за даними статистичного аналізу з використанням t-критерію Стюдента для незалежних вибірок (для C_{max} $P = 0,0788$; для AUC_{0-inf} $P = 0,0995$).

Таблиця 1

Порівняння фармакокінетичних показників для різних форм препарату AG10 при пероральному введенні собакам через шлунковий зонд

Експеримент	Форма препарату	Доза	Стать особин	C_{max} (мкг/мл)	AUC_{0-24} (мкг*ч/мл)
№ 1	0,5 % MC	20 мг/кг	MF	16,1	69,1
№ 2	0,5 % MC	20 мг/кг	MF	8,10	71,2
	Капсула	20 мг/кг	MF	10,3	89,3
№ 3	Таблетка	50 мг	М	4,66	41,5
	Таблетка	200 мг	М	13,0	88,0
	Капсула	200 мг	М	9,33	65,7

25 MC - метилцелюлоза; М - самці; F - самки

30 В експериментах на собаках з використанням препарату AG10 з метилцелюлозою час досягнення максимальної концентрації AG10 в плазмі крові (T_{max}) в експерименті № 1 склав $0,44 \pm 0,38$ год, в експерименті № 2 - $2,5 \pm 1$ год. В експерименті № 2 в капсулах з AG10 не було наповнювачів, і розкид даних був меншим ($T_{max} = 2 \pm 0$ год), ніж у випадку препарату з метилцелюлозою. В експерименті № 3 максимальну експозицію в разі таблеток з AG10 можна було порівняти з такою для капсул, проте у чотирьох тварин, які отримували капсули, які містили наповнювачі, індивідуальні відмінності абсорбції AG10 були більше виражені. У разі таблеток, що містили 50 мг AG10, час досягнення максимальної концентрації AG10 в плазмі крові (T_{max}) склав $0,500 \pm 0$ год, у випадку таблеток, які містять 200 мг AG10, T_{max} склав $1,00 \pm 0$ год. У разі капсул, які містили 200 мг AG10 з ексципієнтами, T_{max} варіював сильніше, а саме $1,38 \pm 0,750$ год. Таким чином, пряме порівняльне дослідження показало, що таблетки забезпечують більш відтворювану абсорбцію AG10.

Приклад 2. Таблетовані препарати з високим навантаженням і негайним вивільненням AG10

40 В цьому прикладі описується отримання таблетованих препаратів, які містять велику кількість AG10

Були виготовлені три препарати з різним вмістом AG10. У таблиці 2 представлені відомості про відносну кількість компонентів в кожному з цих препаратів

Таблетовані препарати з високим навантаженням AG10

Інгредієнти	Марка	Партія 1	Партія 2	Партія 3
Інтрагранулярні				
AG10 (сіль HCl)		50,00	66,67	75,00
Мікрокристалічна целюлоза	Ceolus UF711	32,25	20,58	12,25
Кроскармелоза натрію	SDW-802	3,00	3,00	3,00
Діоксид кремнію	Syloid 244	0,25	0,25	0,25
Стеарат магнію	MF-2-K (Ligamed)	0,75	0,75	0,75
Екстрагранулярні				
Мікрокристалічна целюлоза	Ceolus UF711	10,00	5,00	5,00
Кроскармелоза натрію	SDW-802 або Ac-Di-Sol SD-711	3,00	3,00	3,00
Стеарат магнію	MF-2-K (Ligamed)	0,75	0,75	0,75
Разом		100,00	100,00	100,00

Після пресування таблетки покривали плівкою з OpadryQX (білого).

- 5 Таблетки отримували способом, схема якого зображена на Фіг. 1 У таблиці 3 наведений приблизний кількісний склад таблетованого препарату, який містить 66,7 % AG10 HCl (партія 2). У таблицях 4 і 5 представлений перелік обладнання, яке використовувалося та короткий опис етапів виготовлення таблетованого препарату. Подібним чином були отримані партії 1 і 3, зазначені в таблиці 2

Таблиця 3

Таблетовані препарати з високим навантаженням AG10

№ п/п	Інгредієнти	Марка	Партія 2
	Інтрагранулярні		
1	AG10 (соль HCl)		937,62 г
2	Мікрокристалічна целюлоза	Ceolus UF711	219,11
3	Кроскармелоза натрію	SDW-802	42,19
4	Діоксид кремнію	Syloid 244	3,52
5	Стеарат магнію	MF-2-K (Ligamed)	10,55
	Екстрагранулярні		
6	Мікрокристалічна целюлоза	Ceolus UF711	133,13
7	Кроскармелоза натрію	SDW-802 або Ac-Di-Sol SD-711	39,94
8	Стеарат магнію	MF-2-K (Ligamed)	9,99

10

Таблиця 4

Обладнання, яке використовувалося при виготовленні таблеток з AG10

Назва пристрою	
Стаціонарний змішувач	Стерильні одноразові дозирувальні ложки
Бункерний змішувач (об'єм 16 кварт)	Таблеточний пресс TPR 200 (Bosch)
Пробовідбірник	Тестер товщини таблеток
Сито з неіржавіючої сталі #20 меш	Тестер міцності таблеток
Сито з неіржавіючої сталі #30 меш	Установка для нанесення покриттів Solidlab 1
Решетний стан	Дражирувальний барабан, діаметр 13 дюймів

Короткий опис процесу виготовлення таблеток

<ul style="list-style-type: none"> • Завантажити матеріали №№ 1, 2, 3 в 16-квартирний бункерний змішувач 																											
<ul style="list-style-type: none"> • Перемішувати протягом 5 хвилин при 25 об/хв. 																											
<ul style="list-style-type: none"> • Відібрати невелику порцію отриманої суміші і змішати з матеріалом № 4, просіяти суміш через сито 30 меш, Завантажити суміш з матеріалом № 4 в 16-квартирний бункерний змішувач 																											
<ul style="list-style-type: none"> • Перемішувати протягом 5 хвилин при 25 об/хв. 																											
<ul style="list-style-type: none"> • Завантажити матеріал № 5 у 16-квартирний бункерний змішувач 																											
<ul style="list-style-type: none"> • Перемішувати протягом 3 хвилин при 25 об/хв 																											
<ul style="list-style-type: none"> • Завантажити отриману суміш в роликотий ущільнювач з наступними параметрами <table border="1" data-bbox="288 624 1393 1081"> <tr> <td>Зазор</td> <td>2,0 (1,0-3,0) мм</td> </tr> <tr> <td>Зусилля пресування</td> <td>8,0 (2-10) кН·см</td> </tr> <tr> <td>Швидкість обертання циліндра за часовою стрілкою</td> <td>65 (25-125) об/хв</td> </tr> <tr> <td>Швидкість обертання циліндра проти часової стрілки</td> <td>65 (25-125) об/хв</td> </tr> <tr> <td>Кут повороту за часовою стрілкою</td> <td>360°</td> </tr> <tr> <td>Кут повороту проти часової стрілки</td> <td>330°</td> </tr> <tr> <td>Співвідношення швидкостей шнеків живлення і пресування</td> <td>185 (100-300) %</td> </tr> <tr> <td>Швидкість змішувача</td> <td>6 (1-20) об/хв</td> </tr> <tr> <td>Зазор між ґратами і стінкою гранулятора</td> <td>1,25 мм</td> </tr> <tr> <td>Регулювання зазору</td> <td>Включено</td> </tr> <tr> <td>Регулювання обертання</td> <td>Виключено</td> </tr> <tr> <td>Коефіцієнт подачі (кількість грамів порошку на один оберт шнеку живлення)</td> <td>0,60 (0,30-0,80)</td> </tr> <tr> <td>Під-регулятор</td> <td>2/12 000/0</td> </tr> </table>		Зазор	2,0 (1,0-3,0) мм	Зусилля пресування	8,0 (2-10) кН·см	Швидкість обертання циліндра за часовою стрілкою	65 (25-125) об/хв	Швидкість обертання циліндра проти часової стрілки	65 (25-125) об/хв	Кут повороту за часовою стрілкою	360°	Кут повороту проти часової стрілки	330°	Співвідношення швидкостей шнеків живлення і пресування	185 (100-300) %	Швидкість змішувача	6 (1-20) об/хв	Зазор між ґратами і стінкою гранулятора	1,25 мм	Регулювання зазору	Включено	Регулювання обертання	Виключено	Коефіцієнт подачі (кількість грамів порошку на один оберт шнеку живлення)	0,60 (0,30-0,80)	Під-регулятор	2/12 000/0
Зазор	2,0 (1,0-3,0) мм																										
Зусилля пресування	8,0 (2-10) кН·см																										
Швидкість обертання циліндра за часовою стрілкою	65 (25-125) об/хв																										
Швидкість обертання циліндра проти часової стрілки	65 (25-125) об/хв																										
Кут повороту за часовою стрілкою	360°																										
Кут повороту проти часової стрілки	330°																										
Співвідношення швидкостей шнеків живлення і пресування	185 (100-300) %																										
Швидкість змішувача	6 (1-20) об/хв																										
Зазор між ґратами і стінкою гранулятора	1,25 мм																										
Регулювання зазору	Включено																										
Регулювання обертання	Виключено																										
Коефіцієнт подачі (кількість грамів порошку на один оберт шнеку живлення)	0,60 (0,30-0,80)																										
Під-регулятор	2/12 000/0																										
<ul style="list-style-type: none"> • Підібрати кількості екстрагранулярних компонентів (№№6,7 та 8) в залежності від виходу подрібнених гранул 																											
<ul style="list-style-type: none"> • Завантажити подрібнені гранули в 16-квартирний бункерний змішувач, додати матеріали №№ 6 і 7, перемішувати протягом 5 хвилин при 25 об/хв. 																											
<ul style="list-style-type: none"> • Додати матеріал № 8 в 16-квартирний бункерний змішувач, перемішувати протягом 3 хвилин при 25 об/хв. 																											
<ul style="list-style-type: none"> • Завантажити суміш в таблетковий прес TPR 200 (Bosch) з наступними параметрами <table border="1" data-bbox="288 1330 1393 1462"> <tr> <td>Швидкість подачі</td> <td>8-10</td> </tr> <tr> <td>Швидкість обертання</td> <td>20 об/хв</td> </tr> <tr> <td>Зусилля попереднього пресування</td> <td>1,3-1,5 кН</td> </tr> <tr> <td>Зусилля основного пресування</td> <td>19,5-21,7 кН</td> </tr> </table>		Швидкість подачі	8-10	Швидкість обертання	20 об/хв	Зусилля попереднього пресування	1,3-1,5 кН	Зусилля основного пресування	19,5-21,7 кН																		
Швидкість подачі	8-10																										
Швидкість обертання	20 об/хв																										
Зусилля попереднього пресування	1,3-1,5 кН																										
Зусилля основного пресування	19,5-21,7 кН																										
<ul style="list-style-type: none"> • Нанести на таблетки Opatry QX 321A180025, застосовуючи методи, відомі в даній області техніки 																											

5 На Фіг. 2 представлена фотографія таблеток з оболонкою, які містять 50 % мас. і 66,7 % мас. AG10 HCl. Таблетки, що містять 50 % активної речовини, формували, використовуючи прес-інструментарій з насадкою капсулоподібної форми з розмірами 8x17,5 мм, а 66,7 %-ві таблетки – з розмірами 7,5x15 мм. Фізичні властивості цих двох продуктів наведені у таблиці 6.

Таблиця 6

Зведення фізичних властивостей

Препарат	Середня товщина (мм)	Середня міцність (кп)	Розпадання (мм:сс)	Насипна щільність до ущільнення (г/мл)	Насипна щільність після ущільнення (г/мл)	Стирання (%)
AG10 HCl 50 % мас.	6,18	21,7	1:00	0,53	0,70	0,0
AG10 HCl 66,7 % мас.	5,96	16,6	0:45	0,57	0,69	0,0

Визначення стирання

5 Стираність таблеток, наведена в таблиці 6, визначали згідно Фармакопеї США (USP <1216>) з допомогою тестера стирання EF-2 (Electrolab) як втрата маси (у відсотках) таблеток масою не менше 6,5 г за 100 обертів барабану при швидкості 25 об/хв. Витягнуті з приладу таблетки очищали від пилу і визначали втрату маси у результаті пошкодження або стирання поверхні. Прийнятною вважається стираність менше 1 %.

10 Також аналізували розчинення таблеток з оболонкою, які містять 50 % мас. і 66,7 % мас. AG10xHCl. Для цього поміщали таблетки в 0,1 Н розчин HCl (див. Таблицю 7).

Таблиця 7

Параметри розчинення таблеток

Середовище	900 мл 0,1 Н розчину HCl,
Температура	37,0±0,5 °C
Устаткування	Тип II (дволопастна мішалка)
Швидкість	50 об/хв, через 45 хв збільшують до 200 об/хв
Відбір зразків	10, 20, 30, 45 і 60 хвилин
Об'єм зразка	1 мл
Фільтр	Фільтр GHP 0,45 мкм

15 На Фіг. 3 представлений графік в, який характеризує розчинення таблеток з оболонкою, що містять 50 % мас. і 66,7 % мас. AG10 HCl. Проміжок часу між отриманням таблеток і експериментом з їх розчинення був незначним. Як видно на Фіг. 3, при розчиненні обох варіантів таблетованого препарату AG10 за 10 хвилин вивільнялося 100 % активної речовини.

Приклад 3. Таблетовані препарати, які містять більше 33,3 % AG10, демонструють ерозію при перевірці стираності

20 В цьому прикладі описуються таблетовані препарати AG10, у яких при випробуванні на стираність лікарське навантаження більше 33,3 % неминуче призводило до ерозії таблеток.

Препарати AG10 отримували, як описано на Фіг. 4 і 5. Кількість AG10 та інших компонентів зазначена в таблиці 8.

Склад таблетованих препаратів AG10

Інгредієнти	Марка	L016	L017	L018A/B
Інтрагранулярні				
AG10 (сіль з HCl)		40,0	40,0	33,00
Кремнійвмісна мікрокристалічна целюлоза	Prosolv HD90	24,0	26,0	-
Маніт	Тип 100 SD	16,0	20,0	28,0
Коповідон	S-630	5,0	5,0	20,0
Кроскармелоза натрію	Тип А	3,0	3,0	5,0
Стеарат магнію	MF-V2 (Ligamed)	1,3	1,0	3,0
Екстрагранулярні			2,0	1,0
Маніт	Тип 100 SD	8,0	2,0	7,0
Кроскармелоза натрію	Тип А	2,0	1,0	2,0
Стеарат магнію	MF-V2 (Ligamed)	0,7	40,0	1,0
Разом		100,0	100,0	100,0

5 Всі зазначені вище препарати мали Форму таблеток (200 мг). Перевірку стираності проводили, як описано в Прикладі 2. Таблетки препаратів L018A і L018B, які отримували з лікарським навантаженням 33,0 % при високому тиску пресування в разі L018A і при помірному тиску в разі L018B, не кришилися, і після закінчення випробування на стирання спостерігалася лише незначна ерозія по краях або її взагалі не було (див. Фіг. 6). Навпаки, у таблеток препаратів L016 і L017, які отримували з лікарським навантаженням 40 % і при максимально
10 можливому тиску пресування, у випробуванні на стирання відзначалася сильна ерозія по краях (див. Фіг. 7).

У препаратах, які обговорювалися вище, використовувалася мікрокристалічна целюлоза звичайного сорту, і при вмісті AG10 більше 33,0 % їх показники стираності були недостатні для клінічного застосування таких таблеток. Навпаки, в препаратах, описаних в Прикладі 2, використовувалася мікрокристалічна целюлоза високої якості, що забезпечило отримання
15 таблеток з хорошими фізичними властивостями, які не кришилися.

Приклад 4. Перевірка стабільності при розчиненні методом «прискороного старіння» показала стабільність таблетованих препаратів з високим навантаженням AG10

У цьому прикладі описується отримання і перевірка розчинності таблетованих препаратів, які містять 33 % AG10 HCl (200 мг) і мікрокристалічну целюлозу звичайного сорту, і препаратів з
20 лікарським навантаженням 66,7 % AG10 HCl (400 мг), які містять мікрокристалічну целюлозу високої якості.

Склад цих препаратів вказаний у таблицях 9 і 10, відповідно.

Склад таблетованих препаратів, які містять 33 % AG10 HCl

Інгредієнти	Вміст у композиції (% маса/маса)	Кількість (мг) в 1 таблетці	Стандарт якості
AG10 гідрохлорид ^a	33,00	200,0	Власного виготовлення
Кремнійвмісна мікрокристалічна целюлоза ^{a,b}	28,00	169,7	NF
Маніт ^c	20,00	121,2	USP
Кроскармелоза натрію ^d	3,00	18,2	NF
Коповідон ^e	5,00	30,3	NF
Стеарат магнію ^f	1,01	6,1	NF
Маніт ^c	10,00	60,0	USP
Кроскармелоза натрію ^d	3,00	18,0	NF
Стеарат магнію ^f	0,75	4,5	NF
Разом	100,0	606,0	-
Очищена вода ^g	N/A	N/A	USP
Опадру білий 33G28707 ^h	3 %	18,2 мг	Власного виготовлення

USP - Фармакопея США (Фармакопея США, USP).

NF- Національний формуляр (National Formulary, NF).

N/A - не застосовується

^a Фактична кількість гідрохлориду AG10 визначали, виходячи з активності лікарської речовини; вона відповідає 177,82 мг вільної основи AG10 Фактична кількість кремнійвмісної мікрокристалічної целюлози враховує супутню втрату; таким чином, цільова маса залишається 606 мг.

^b Prosolv HD 90

^c Pearlitol 100SD

^d Solutab тип А

^e Plasdone S-630

^f MF-2-V (Ligamed)

^g Очищена вода використовувалася при покритті таблеток оболонки і видалялася в процесі обробки.

^h Оболонка прибавляє до маси таблеток 3 %. Опадру білий 33G28707 (Colorcon) містить гіпромелозу (Ph. Eur.), Діоксид титану (Ph. Eur.) і триацетин (Ph. Eur.).

Ph. Eur. - Європейська фармакопея.

Склад таблетованих препаратів, які містять 66,7 % AG10 HCl

Інгредієнти	Вміст в композиції (% маса/маса)	Кількість в одній таблетці (мг)	Стандарт якості
Інтрагранулярні			
AG10 гідрохлорид ^a	66,67	400,0	Власного виготовлення
Мікрокристалічна целюлоза високої якості ^{a,b}	15,58	93,5	NF/Ph, Eur,
Кроскармелоза натрію ^c	3,00	18,0	NF/Ph, Eur,
Діоксид кремнію, колоїдний ^d	0,25	1,5	NF/Ph, Eur,
Стеарат магнію ^e	0,75	4,5	NF/Ph, Eur,
Екстрагранулярні			
Мікрокристалічна целюлоза ^b	10,00	60,0	NF/Ph, Eur,
Кроскармелоза натрію ^c	3,00	18,0	NF/Ph, Eur,
Стеарат магнію ^e	0,75	4,5	NF/Ph, Eur,
Разом	100,0	600,0	-
Плівкова оболонка			
Очищена вода ^f	N/A	N/A	USP/Ph, Eur
Opadry QX білий ^g	4 %	24 мг	Власного виготовлення

USP - Фармакопея США (Фармакопея США).

NF- Національний формуляр (Національний фармакологічний).

Ph. Eur. - Європейська фармакопея (Європейська фармакопея).

N/A - не застосовується

^a Фактичну кількість гідрохлориду AG10 визначали, виходячи з активності лікарської речовини; вона відповідає 355,64 мг вільної основи AG10 Фактична кількість мікрокристалічної целюлози враховує супутню втрату; таким чином, цільова маса залишається 600 мг.

^b Ceolus UF -711 або еквівалентний продукт.

^c Ac-Di-Sol SD711 або еквівалентний продукт.

^d Syloid 244 FP або еквівалентний продукт.

^e MgSt5712 (Hyqual), MF-2-K (Ligamed) або еквівалентний продукт.

^f Очищена вода використовувалася при покритті таблеток оболонки і видалялася в процесі обробки.

^g Оболонка прибавляє до маси таблетки 4 %. Opadry QX білий 321A180025 (Colorcon) містить гліцерилмонокаприлокапрат (GMCC) тип 1/моно- і дигліцериди, щеплений співполімер поліетиленгліколь-полівініловий спирт, частково гідролізований полівініловий спирт, тальк і діоксид титану.

На Фіг. 8 і 9 схематично зображений процес виготовлення двох зазначених таблетованих препаратів

5 Таблетки, які містять 33 % AG10 HCl, поміщали у флаконах в умови прискореного старіння, а саме за температури 40 °C і відносній вологості (RH) 75 %. Фіг. 10 показує, що в цих умовах зберігання швидкість розчинення таблеток, що містять 33 % AG10 HCl, значно знижується.

10 Таблетки, які містять 66,7 % AG10 HCl, також поміщали у флаконах в умови прискореного старіння. Фіг. 11 показує, що швидкість розчинення таблеток з 400 мг AG10 HCl після зберігання протягом 6 місяців не знижується.

15 Вивільнення активної речовини і стабільність обох таблетованих препаратів AG10 HCl визначали одним і тим самим способом: за допомогою апарату типу II (лопатеві мішалка) в 900 мл розчину 0,1 N HCl, за температури 37 °C і швидкості обертання 75 об/хв. Таблетований препарат, що містив 66,7 % AG10 HCl перевершував таблетований препарат, що містив 33 % AG10 HCl, за швидкістю розчинення після зберігання, що означає, що перший препарат має більш високу стабільність при зберіганні.

У цьому документі винахід описано в деяких подробицях з ілюстрацією фігурами і прикладами, що сприяють його розумінню, проте фахівцям в даній області техніки повинно бути

зрозуміло, що на практиці можливі певні зміни і модифікації в межах обсягу винаходу відповідно до його формули. Відзначимо також, що наведені в цьому документі посилання включені в опис у всій повноті за допомогою відсилання, як якщо б кожне з них було окремо включене за допомогою відсилання. У разі розбіжності між даною заявкою і документом, на який дається посилання в цьому документі, перевага віддається заявці.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Таблетований препарат, який містить AG10 або його фармацевтично прийнятну сіль і один або більше наповнювачів, де:
 - (a) зазначені таблетки містять щонайменше 40 % мас. або більше AG10 або його фармацевтично прийнятної солі,
 - (b) зазначені один або більше наповнювачів містять мікрокристалічну целюлозу високої якості, яка відрізняється: (i) сферичною формою та пористою структурою полімерних частинок або (ii) голчастою формою полімерних частинок.
2. Таблетований препарат за п. 1, який містить від приблизно 40 % мас. до приблизно 85 % мас. AG10 або його фармацевтично прийнятної солі.
3. Таблетований препарат за п. 1, який містить від приблизно 50 % мас. до приблизно 75 % мас. AG10 або його фармацевтично прийнятної солі.
4. Таблетований препарат за п. 1, який містить приблизно 50 % мас. AG10 або його фармацевтично прийнятної солі.
5. Таблетований препарат за п. 1, який містить приблизно 66,7 % мас. AG10 або його фармацевтично прийнятної солі.
6. Таблетований препарат за п. 1, який містить приблизно 75 % мас. AG10 або його фармацевтично прийнятної солі.
7. Таблетований препарат за будь-яким з пп. 1-6, де зазначені один або більше наповнювачів складають від приблизно 1 % мас. до приблизно 60 % мас. вказаного таблетованого препарату.
8. Таблетований препарат за п. 7, в якому зазначені один або більше наповнювачів становлять від приблизно 5 % мас. до приблизно 55 % мас. зазначеного таблетованого препарату.
9. Таблетований препарат за п. 7, в якому зазначені один або більше наповнювачів становлять від приблизно 10 % мас. до приблизно 50 % мас. зазначеного таблетованого препарату.
10. Таблетований препарат за п. 7, в якому зазначені один або більше наповнювачів становлять від приблизно 15 % мас. до приблизно 45 % мас. зазначеного таблетованого препарату.
11. Таблетований препарат за будь-яким з пп. 1-10, в якому зазначену мікрокристалічну целюлозу високої якості вибирають з групи, яка складається з продуктів UF-702 і UF-711.
12. Таблетований препарат за будь-яким з пп. 1-10, в якому вказану мікрокристалічну целюлозу високої якості вибирають з групи, яка складається з продуктів KG-802 і KG-1000.
13. Таблетований препарат за будь-яким з пп. 1-10, в якому вказані один або більше наповнювачів додатково включають похідну целюлози або неорганічну сіль.
14. Таблетований препарат за будь-яким з пп. 1-10, в якому вказані один або більше наповнювачів додатково включають діоксид кремнію.
15. Таблетований препарат за будь-яким з пп. 1-14, додатково містить один або більше дезінтегруючих агентів, де зазначені один або більше дезінтегруючих агентів складають від приблизно 1 % мас. до приблизно 15 % мас. вказаного таблетованого препарату.
16. Таблетований препарат за п. 15, в якому зазначені один або більше дезінтегруючих агентів складають від приблизно 3 % мас. до приблизно 8 % мас. зазначеного таблетованого препарату.
17. Таблетований препарат за п. 15, в якому зазначені один або більше дезінтегруючих агентів складають приблизно 6 % мас. зазначеного таблетованого препарату.
18. Таблетований препарат за будь-яким з пп. 15-17, в якому вказані один або більше дезінтегруючих агентів включають кроскармелозу натрію.
19. Таблетований препарат за будь-яким з пп. 1-18, який додатково містить один або більше агентів, що покращують ковзання, де зазначені один або більше агентів, що покращують ковзання, становлять від приблизно 0,1 % мас. вказаного таблетованого препарату до приблизно 8 %.
20. Таблетований препарат за п. 19, в якому вказані один або більше агентів, що покращують ковзання, складають приблизно 1,5 % мас. зазначеного таблетованого препарату.
21. Таблетований препарат за п. 19 або 20, в якому вказані один або більше агентів, які покращують ковзання, включають стеарат магнію.

22. Таблетований препарат за будь-яким з пп. 1-21, який розчиняється щонайменше на 75 % внаслідок проведення тесту на розчинення в розчині 0,1 н. HCl за температури 37±0,5 °C в апараті типу II (лопатева мішалка) при швидкості введення 50 об./хв протягом 10 хвилин.

5 23. Таблетований препарат за будь-яким з пп. 1-21, який розчиняється щонайменше на 85 % внаслідок проведення тесту на розчинення в розчині 0,1 н. HCl за температури 37±0,5 °C в апараті типу II (лопатева мішалка) при швидкості введення 50 об./хв протягом 10 хвилин.

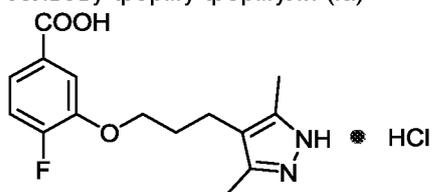
24. Таблетований препарат за будь-яким з пп. 1-21, який розчиняється щонайменше на 95 % внаслідок проведення тесту на розчинення в розчині 0,1 н. HCl за температури 37±0,5 °C в апараті типу II (лопатева мішалка) при швидкості введення 50 об./хв протягом 10 хвилин.

10 25. Таблетований препарат за будь-яким з пп. 22-24, де тест на розчинення проводили щонайменше через три місяці після виготовлення вказаного таблетованого препарату.

26. Таблетований препарат за будь-яким з пп. 1-25, який містить також покривний агент.

27. Таблетований препарат за п. 26, в якому покривний агент представлений продуктом Opadry QX 321A180025.

15 28. Таблетований препарат за п. 1, в якому AG10 являє собою фармацевтично прийнятну сольову форму формули (Ia)

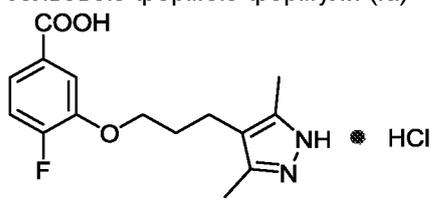


20 29. Таблетований препарат, що містить щонайменше 40 % мас. або більше AG10 або його фармацевтично прийнятної солі, наповнювач із мікрокристалічної целюлози високої якості, наповнювач з неорганічної солі, дезінтегруючий агент та агент, що покращує ковзання, при цьому зазначена мікрокристалічна целюлоза високої якості відрізняється: (i) сферичною формою та пористою структурою полімерних частинок або (ii) голчастою формою полімерних частинок.

25 30. Таблетований препарат, що містить AG10 або його фармацевтично прийнятну сіль і один або декілька наповнювачів, один або декілька дезінтегруючих агентів і один або декілька агентів, що покращують ковзання, де вказаний таблетований препарат містить: від 40 до 85 % мас. AG10 або його фармацевтично прийнятної солі; від 5 до 55 % мас. вказаних одного або декількох наповнювачів; від 3 до 8 % мас. вказаних одного або декількох дезінтегруючих агентів; і від 0,5 до 3 % мас. вказаних одного або декількох агентів, що покращують ковзання; і де вказані один або декілька наповнювачів містять мікрокристалічну целюлозу високої якості, що відрізняється: (i) сферичною формою і пористою структурою полімерних часток або (ii) голчастою формою полімерних часток.

30 31. Таблетований препарат, що містить AG10 або його фармацевтично прийнятну сіль і один або декілька наповнювачів, один або декілька дезінтегруючих агентів і один або декілька агентів, що покращують ковзання, де вказаний таблетований препарат містить: від 50 до 75 % мас. AG10 або його фармацевтично прийнятної солі; від 15 до 45 % мас. вказаних одного або декількох наповнювачів; від 3 до 8 % мас. вказаних одного або декількох дезінтегруючих агентів; і від 0,5 до 3 % мас. вказаних одного або декількох агентів, що покращують ковзання; і де вказані один або декілька наповнювачів містять мікрокристалічну целюлозу високої якості, що відрізняється: (i) сферичною формою і пористою структурою полімерних часток або (ii) голчастою формою полімерних часток.

35 32. Таблетований препарат за будь-яким з пп. 29-31, де AG10 є фармацевтично прийнятною сольовою формою формули (Ia)



40 33. Спосіб лікування транстиретинової амілоїдної (ATTR) кардіоміопатії, що включає введення таблетованого препарату за будь-яким з пп. 1-32.

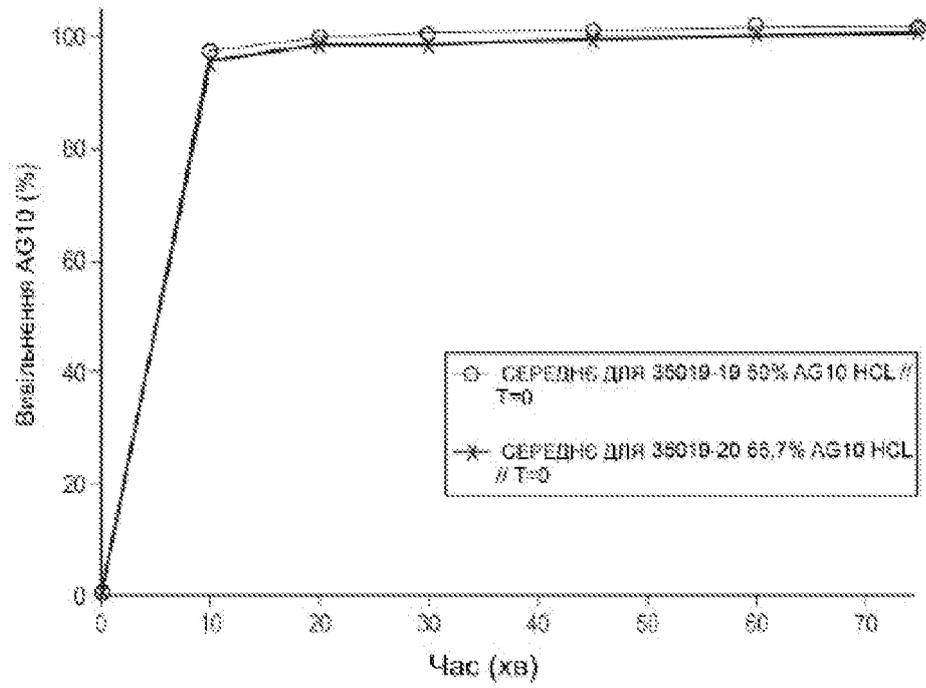
45 34. Спосіб лікування транстиретинової амілоїдної (ATTR) полінейропатії, що включає введення таблетованого препарату за будь-яким з пп. 1-32.



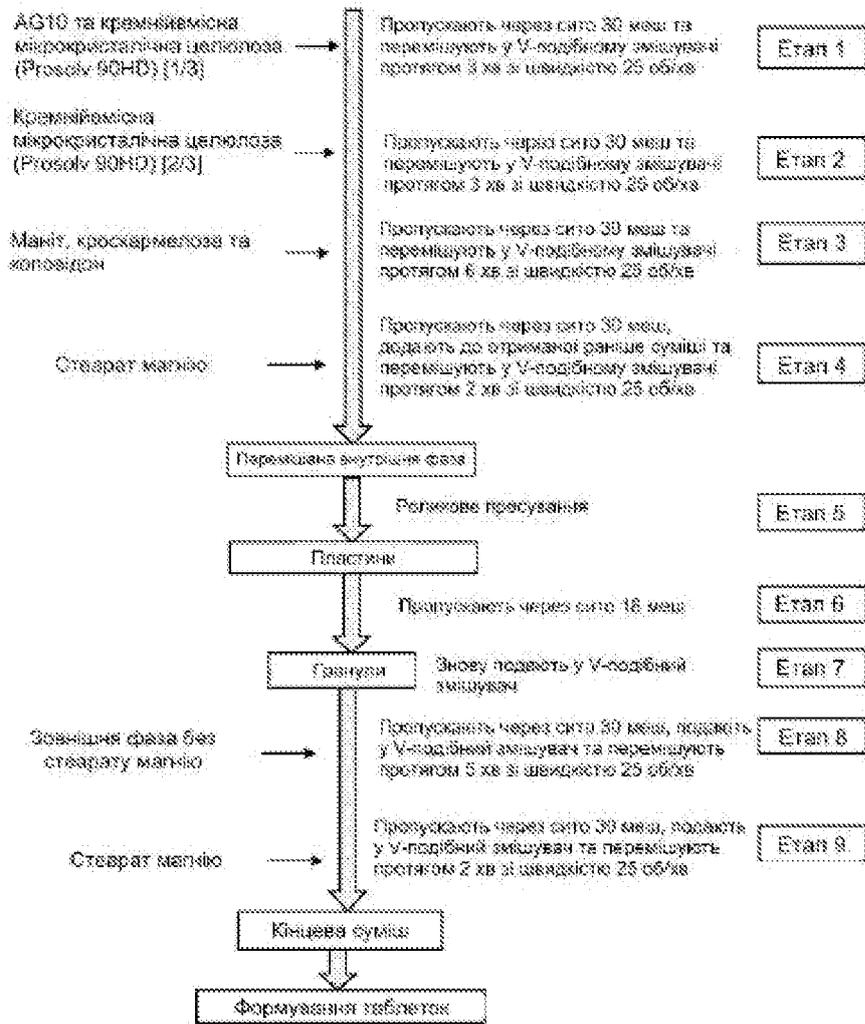
Фіг. 1



Фіг. 2



Фиг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5

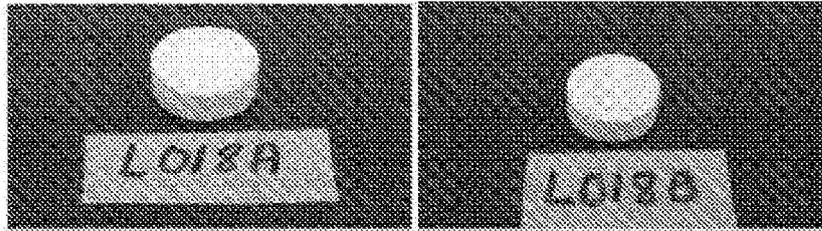


Fig. 6

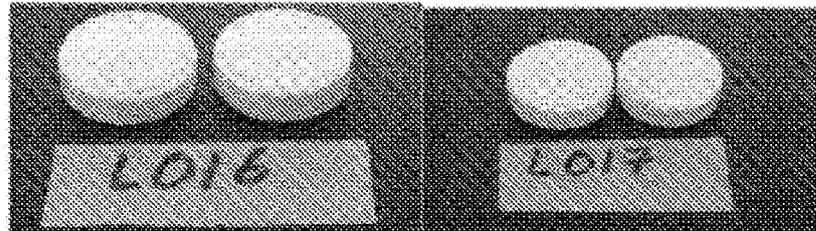


Fig. 7

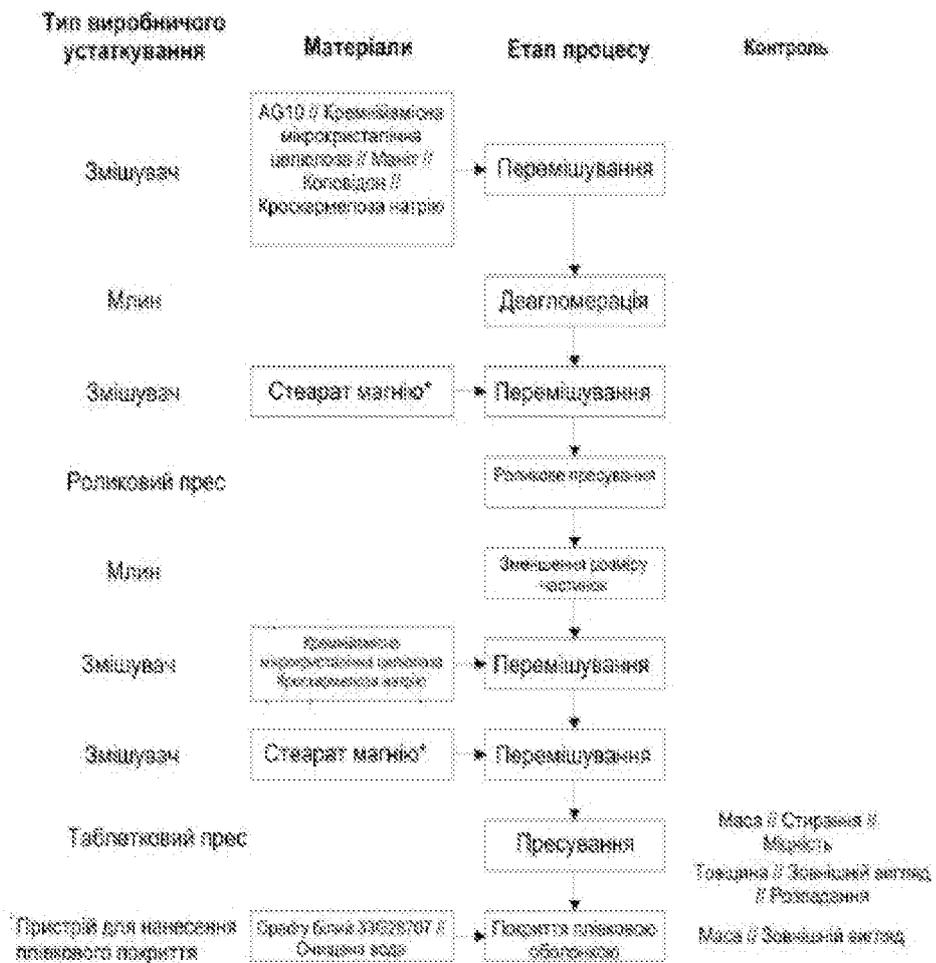
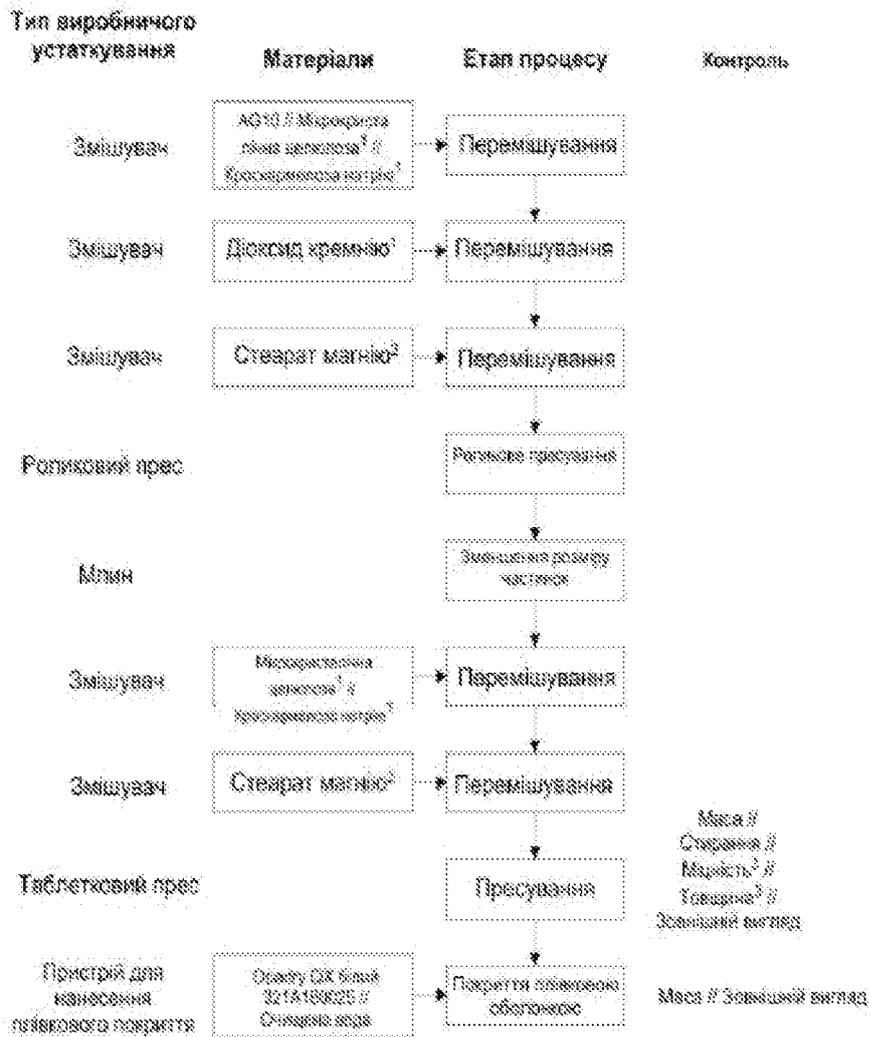
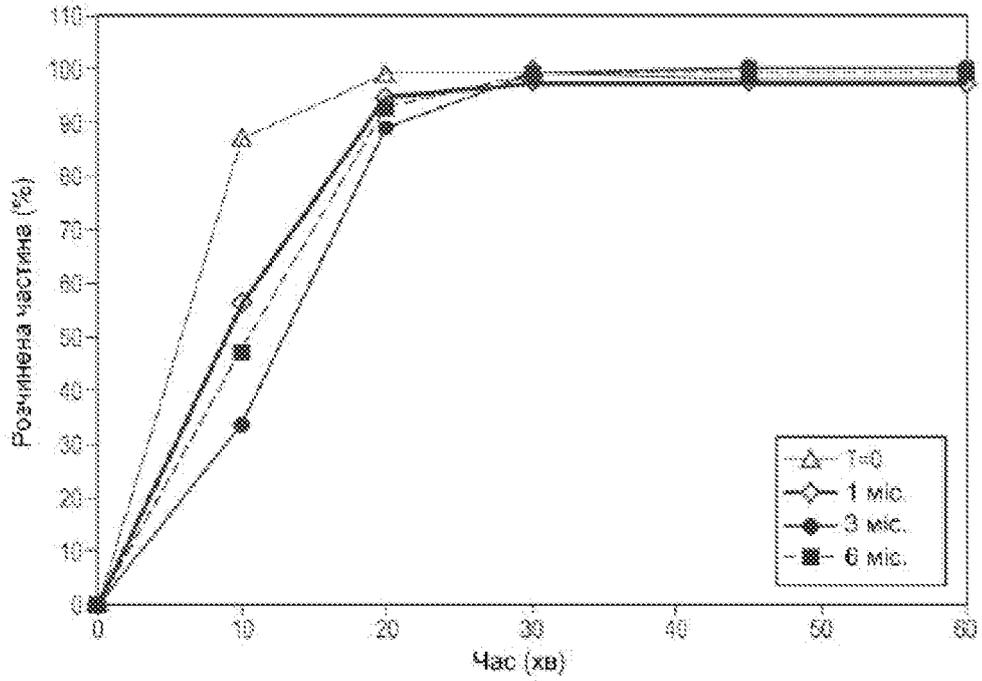


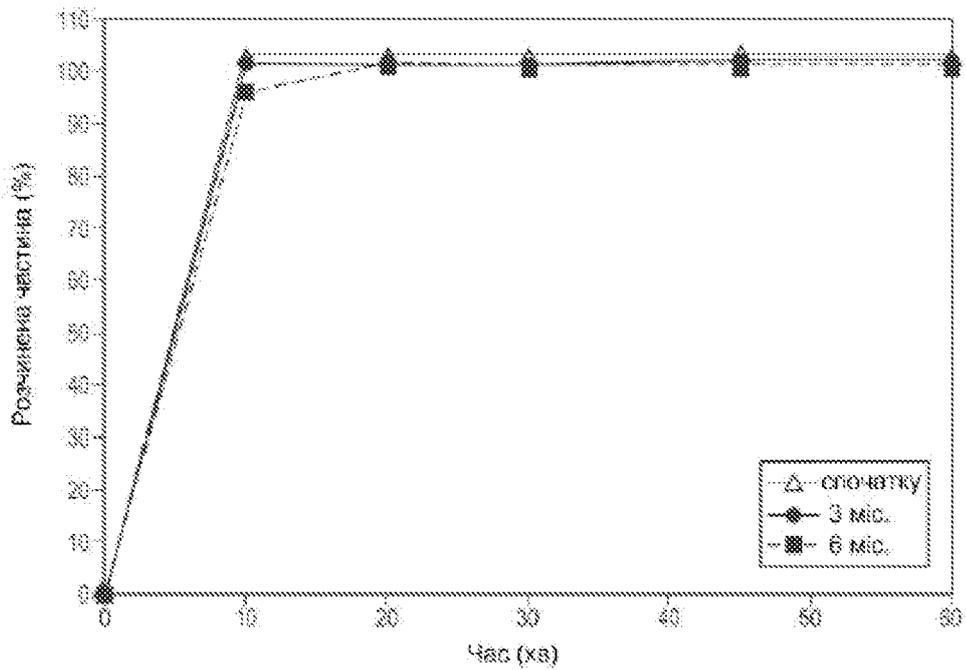
Fig. 8



Фіг. 9



Фіг. 10



Фіг. 11