

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2019123406, 30.01.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

05.02.2014 US 61/936,019;

04.12.2014 US 62/087,366

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:

2016135536 01.09.2016

(43) Дата публикации заявки: 03.10.2019 Бюл. № 28

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

МЕРК ШАРП И ДОУМ КОРП. (US)

(72) Автор(ы):

ДЖОНСОН, Мэри Энн (US),**АЛЛЕЙН, Леонардо Рисенд (US),****ЭЙКХОФФ, У, Марк (US),****ИКЕДА, Крейг, Б. (US),****БРАУН, Чад, Д. (US),****ФЛЭНЭГАН, Фрэнсис, Дж., Мл. (US),****НОФСИНГЕР, Ребекка (US),****МАРОТА, Мелани (US),****ЛАПТОН, Лиза (US),****ПАТЕЛ, Пареш, Б. (US),****СИ, Ханьми (US),****СЮЙ, Вей (US)**(54) **ТЕХНОЛОГИЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ТАБЛЕТОК ДЛЯ CGRP-АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**(57) **Формула изобретения**

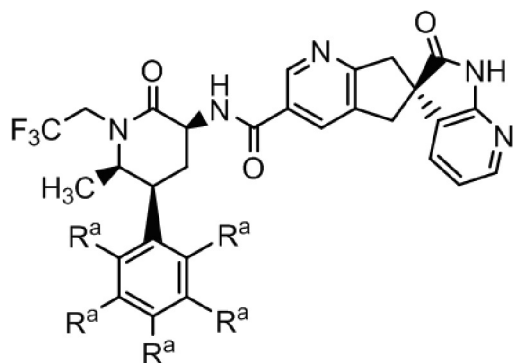
1. Таблетка, содержащая:

(a) экструдат, включающий:

(i) водорастворимую полимерную матрицу;

(ii) диспергирующий агент; и

(iii) соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула I

где R^a независимо -H или -F, при этом диспергирующий агент и соединение Формулы I диспергированы в вышеупомянутой полимерной матрице; и

(b) систему, способствующую распаду,

где указанная таблетка имеет твердость от примерно 12 кГ до примерно 18 кГ, при этом вышеуказанная таблетка достигает полного разрушения менее чем за 5 минут в

стандартном испытании на распадаемость в соответствии с USP 31-NF26, глава 701, используя водный раствор HCl (pH 1.8) при 37°C.

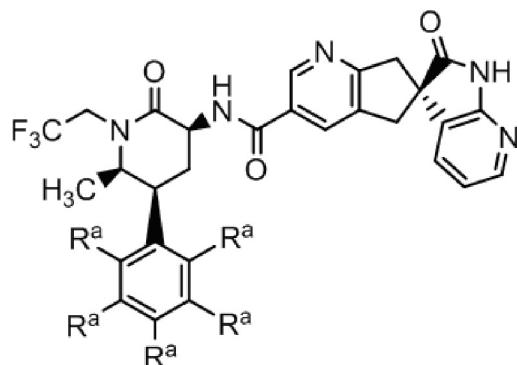
2. Таблетка, содержащая:

(a) экструдат, включающий:

(i) полимерную матрицу, которая представляет собой водорастворимый сополимер винилпирролидона и винилацетата;

(ii) диспергирующий агент; и

(iii) соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула I

где R^a независимо -H или -F, при этом диспергирующий агент и соединение Формулы I диспергированы в вышеуказанной полимерной матрице; и

(b) систему, способствующую распаду, включающую Порошкообразный Хлорид Натрия и кроскармеллозу натрия.

3. Таблетка по п.1, где полимерная матрица в вышеупомянутом экструдате представляет собой водорастворимый сополимер винилпирролидона и винилацетата (PVP-VA).

4. Таблетка по п.1, где вышеупомянутая система, способствующая распаду, включает Порошкообразный Хлорид Натрия и кроскармеллозу натрия.

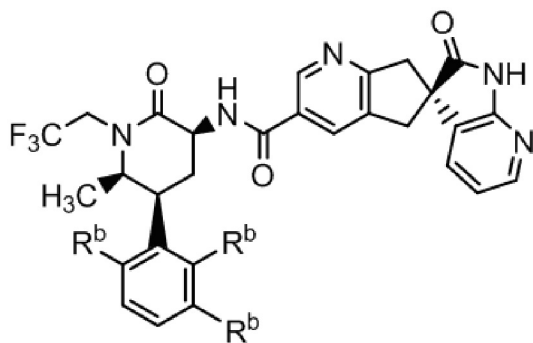
5. Таблетка по п.2, где система, способствующая распаду, включает Порошкообразный Хлорид Натрия и кроскармеллозу натрия в массовом соотношении 1:1.

6. Таблетка по п.2, где таблетка имеет твердость от примерно 12 кГ до примерно 18 кГ, и где таблетка, подверженная испытанию на растворимость в соответствии с USP 30 NF25, глава 711, на установке с лопастной мешалкой, снабженной USP 2 лопастями, работающей со скоростью 50 об/мин, в 900 мл искусственного желудочного сока (pH 1.8) при 37°C, высвобождает, по меньшей мере, примерно 90% соединения Формулы I, содержащегося в ней, менее чем за примерно 20 мин.

7. Таблетка по п.2, где таблетка имеет предел прочности на разрыв 1.75 МПа, и где вышеупомянутая таблетка, подверженная испытанию на растворимость в соответствии с USP 30 NF25, глава 711, на установке с лопастной мешалкой, снабженной USP 2 лопастями, работающей со скоростью 50 об/мин, в 900 мл искусственного желудочного сока (pH 1,8) при 37°C, высвобождает, по меньшей мере, примерно 90% соединения Формулы I, содержащегося в ней, менее чем за 20 минут.

8. Таблетка по любому из пп. 1-7, где диспергирующим агентом в вышеуказанном экструдате является полиэтиленгликольсукцинат d-альфа-токоферола (TPGS).

9. Таблетка по любому из пп. 1-8, где соединение Формулы Ia - это соединение Формулы Ia или его соль:



Формула Ia

где каждый заместитель R^b это -H или каждый заместитель R^b - это -F.

10. Таблетка по любому из пп. 1-8, которая также содержит: (a) маннитол; (b) коллоидный кремнезем; (c) микрокристаллическую целлюлозу; и (d) стеарилфумарат натрия.

11. Таблетка по п.8 или 9, где вышеупомянутый API - это (S)-N-((3S,5S,6R)-6-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,6-трифторфенил)пиперидин-3-ил)-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксамид.

12. Таблетка по п.8 или 9, где вышеупомянутый API - это (S)-N-((3S,5S,6R)-6-метил-2-оксо-5-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил)-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксамид.

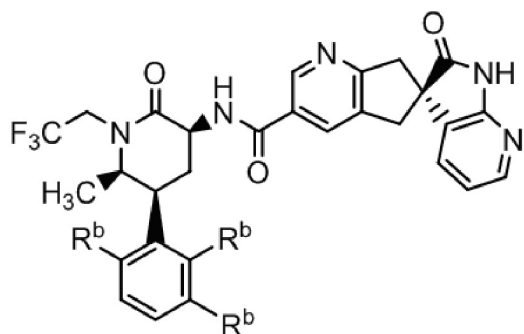
13. Таблетка по любому из пп. 1-12, где вышеупомянутый экстракт занимает примерно 50 масс. % указанной таблетки и содержит от примерно 5 масс. % до примерно 23 масс. % соединения Формулы I.

14. Таблетка по любому из пп. 1-12, где вышеупомянутый Порошкообразный Хлорид Натрия имеет следующие параметры: (i) значение d_{50} менее чем примерно 210 микронов; (ii) значение d_{10} менее чем примерно 50 микронов; и (iii) значение d_{90} менее чем примерно 470 микронов.

15. Таблетка по любому из пп. 1-11, где водорастворимая полимерная матрица вышеуказанного экстракта - это сополимер с соотношением мономерных звеньев винилпирролидон/винилацетат примерно 6:4.

16. Лекарственная форма, подходящая для прессования в таблетку, содержащая:
а) композицию экстракта, включающую водорастворимую матрицу на основе сополимерам винилпирролидона и винилацетата (PVP-VA сополимер) и диспергированные в ней:

(i) активное соединение Формулы Ia или его фармацевтически приемлемая соль



Формула Ia

где все заместители R^b - атомы -H или все заместители R^b - это атомы -F; и

где R^b это независимо -H или -F; и

(ii) полиэтиленгликольсукцинат токоферола (TPGS),

где вышеупомянутое соединение Формулы Ia составляет от примерно 5 масс. % до

примерно 23 масс. % указанного экструдата и TPGS составляет, по меньшей мере, примерно 5 масс. % указанного экструдата; и

б) систему, способствующую распаду, включающую: (i) кроскармеллозу натрия; и (ii) Порошкообразный Хлорид Натрия,

где вышеупомянутая система, способствующая распаду, составляет примерно 20 масс. % указанной лекарственной формы.

17. Лекарственная форма по п.16, которая также включает: (a) маннитол; (b) коллоидный кремнезем; (c) микрокристаллическую целлюлозу; и (d) стеарилфумарат натрия, при этом вышеуказанный Порошкообразный Хлорид Натрия характеризуется: (i) значением d_{50} менее чем примерно 210 микронов; (ii) значением d_{10} менее чем примерно 50 микронов; и (iii) значением d_{90} менее чем примерно 470 микронов.

18. Лекарственная форма по п.16 или 15, где массовое соотношение соединения Формулы Ia:Порошкообразный Хлорид Натрия:Кроскармеллоза натрия равно 9:10:10.

19. Лекарственная форма по любому из пп. 16-18, где вышеупомянутое соединение Формулы Ia - это (S)-N-((3S,5S,6R)-6-метил-2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-5-(2,3,6-трифторфенил)пиперидин-3-ил)-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксамид или (S)-N-((3S,5S,6R)-6-метил-2-оксо-5-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил)-2'-оксо-1',2',5,7-тетрагидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,3-пирроло[2,3-b]пиридин]-3-карбоксамид.

20. Лекарственная форма по любому из пп. 16-19, где вышеупомянутый экструдат присутствует в количестве примерно 50 масс. % формы.

21. Таблетка, полученная прессованием лекарственной формы по любому из пп. 16-20 на таблеточном прессе с целью получения таблетки с пределом прочности на разрыв примерно 175 МПа.