

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201790140** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2017.05.31

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/45 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2015.07.06

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ**

(31) 62/021,271

(32) 2014.07.07

(33) US

(86) PCT/IB2015/055098

(87) WO 2016/005880 2016.01.14

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Беато Стефаниа, Квинтон Пегги (CH)

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

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим лекарственным формам для перорального введения, включающим лекарственное вещество 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрил или его любую фармацевтически приемлемую соль, и к способам изготовления указанных твердых фармацевтических лекарственных форм.

A1

201790140

201790140

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

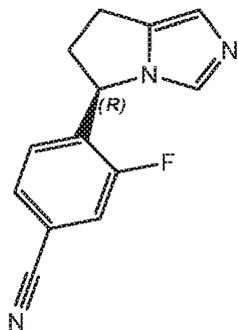
ОПИСАНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим лекарственным формам для перорального введения, включающим лекарственное вещество 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрил или его любую фармацевтически приемлемую соль. Оно дополнительно относится к способам изготовления указанных твердых фармацевтических лекарственных форм.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Соединение 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрил и способ его приготовления были раскрыты в WO2007/024945, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки. Указанное соединение представлено формулой (1) и в данном документе именуется лекарственным веществом или соединением формулы (1).



(1)

Соединение формулы (1) обладает свойствами модифицирования гормонов коры надпочечников и может использоваться для лечения заболевания или расстройства, характеризующегося повышенными уровнями гормона стресса и/или пониженными уровнями андрогенного гормона у больного, посредством введения больному терапевтически эффективного количества соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли.

Дополнительно, соединение формулы (1) может использоваться для лечения сердечной недостаточности, кахексии, острого коронарного синдрома, синдрома хронического стресса, синдрома

Кушинга или метаболического синдрома, включающего введение больному терапевтически эффективного количества соединения, представленного посредством формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Указанные способы медицинского применения соединения формулы (1) были описаны в WO2011/088188, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Некоторые кристаллические и аморфные формы соединения формулы (1) и способы для приготовления указанных форм были описаны в WO2013/109514, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Однако, до настоящего времени не были описаны конкретные фармацевтические композиции или фармацевтические лекарственные формы для доставки соединения формулы (1) пациентам.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Поскольку каждый API обладает своими собственными физическими, химическими и фармакологическими характеристиками, для каждого нового API должна быть отдельно разработана приемлемая фармацевтическая композиция и лекарственная форма.

Разработка фармацевтической композиции, фармацевтической лекарственной формы, а также коммерчески целесообразного фармацевтического способа получения соединения формулы (1) является особенно трудным (помимо прочего) по следующим причинам:

Указанное соединение, особенно в своей фосфатно-солевой форме, является в высокой степени когезивным и, вследствие этого, подвержено сильной тенденции к агрегации. Было обнаружено, что данная агрегация является ответственной за слабое и неоднородное распределение лекарственного вещества в смеси с другими ингредиентами.

Кроме того, указанное лекарственное вещество при испытании имело плохие фармацевтические технологические характеристики. Например, при испытании оно не просеивается и является слаботекучим (ffc 1.1).

Указанное соединение, особенно в своей фосфатно-солевой форме, обладает очень низкой объемной плотностью лекарственного

вещества (0,1-0,3 г/мл), которая связана с проблемами плохих технологических характеристик, напр., плохой текучестью и потребностью в специальных этапах прессования при производстве с целью получить указанное соединение в виде пероральной лекарственной формы приемлемого размера для удобства пациентов, которые должны проглатывать полученное в итоге лекарственное средство.

Главным образом из-за своей функциональной аминогруппы, указанное соединение также подвержено химической нестабильности и несовместимости с другими ингредиентами.

В дополнение, указанное лекарственное вещество, особенно в своей фосфатно-солевой форме, является гигроскопичным, что вновь связано с проблемами со стабильностью.

Таким образом, трудно разработать фармацевтическую композицию для соединения формулы (1), которая является фармацевтически пригодной для обработки, и разработать фармацевтическую лекарственную форму, которая является стабильной и имеет приемлемый размер для легкого проглатывания. Более того, трудно разработать способ получения, который позволяет надежно производить соединение формулы (1) в коммерчески целесообразном масштабе в виде фармацевтических лекарственных форм, которые соответствуют высоким стандартам качества лекарств для людей, в промышленном масштабе.

Одной из трудностей было определить приемлемый наполнитель. В принципе, имеется три наполнителя, которые преимущественно применяют в фармацевтической области: лактоза, маннитол и микрокристаллическая целлюлоза (МСС). Однако было обнаружено, что применение лактозы в качестве наполнителя вызывает химическую деградацию продуктов после прессования соединения формулы (1) в таблетки. Применение маннитола в качестве внутригранулярного наполнителя вызывало проблемы с липкостью и обесцвечивание ленты во время этапов прессования. Применение МСС считалось неприемлемым в качестве наполнителя для соединения формулы (1), поскольку МСС, как известно, связывают с эффектами абсорбции лекарственных веществ из-за ее аморфных участков. Поскольку МСС имеет отрицательно заряженную поверхность, эффекты

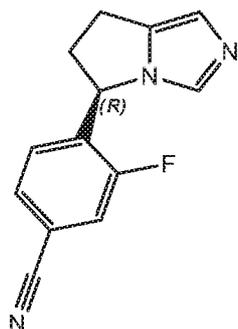
абсорбции являются особенно проблематичными для катионных лекарственных препаратов, таких как соединение формулы (1). Также, в связи с этим, низкая объемная плотность (которая соответствует большой площади поверхности) катионного соединения формулы (1) является проблематичной и делает соединение еще более склонным к эффектам абсорбции. В частности, при низкой дозировке указанные эффекты абсорбции могут вызывать значительную потерю лекарственной доступности. В результате, все утвержденные наполнители не принимали во внимание при разработке фармацевтической композиции и фармацевтической лекарственной формы соединения формулы (1).

Принимая во внимание указанные выше трудности и обстоятельства, неожиданным оказалось, что авторы настоящего изобретения обнаружили в нелогичных испытаниях, что применение МСС в качестве наполнителя для лекарственных форм соединения формулы (1) является возможным. Дополнительно было неожиданно обнаружено, что смешивание соединения формулы (1) с МСС превратило проблематично высококогезивное лекарственное вещество в очень хорошо фармацевтически перерабатываемую смесь.

Учитывая эти неожиданные данные, авторы изобретения настоящим предоставляют представленное изобретение в следующих его аспектах.

В соответствии с первым аспектом изобретения, предоставлена фармацевтическая лекарственная форма для перорального введения, содержащая

(а) лекарственное вещество 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрил, как определено посредством формулы (1)



(1)

или его любую фармацевтически приемлемую соль, и

(b) по меньшей мере 30% по массе микрокристаллической целлюлозы, исходя из общей массы указанной фармацевтической лекарственной формы.

В соответствии со вторым аспектом изобретения, предоставлен способ приготовления указанной фармацевтической лекарственной формы, включающий смешивание лекарственного вещества 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрила с микрокристаллической целлюлозой.

В соответствии с третьим аспектом изобретения, предоставлена фармацевтическая лекарственная форма, полученная посредством указанного способа.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Далее настоящее изобретение описано и проиллюстрировано более подробно.

В аспектах настоящего изобретения лекарственное вещество 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрил, в данном документе также именуемое соединением формулы (1), присутствует в виде (R)-энантиомера 4-[6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрила. Однако он также может присутствовать в виде (S)-энантиомера указанного соединения или в виде смеси указанных энантиомеров. Предпочтительно указанное лекарственное вещество присутствует в виде (R)-энантиомера 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрила по меньшей мере до 50%, более предпочтительно по меньшей мере до 70%, еще более предпочтительно по меньшей мере до 90%, еще более предпочтительно по меньшей мере до 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере до 98%, исходя из общего количества соединения 4-[6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрила в фармацевтической лекарственной форме.

В аспектах настоящего изобретения лекарственное вещество находится в своей свободной форме или в форме любой фармацевтически приемлемой соли, комплексной, кокристаллической, его гидрата или сольвата.

В одном варианте осуществления соединение формулы (1)

присутствует в своей свободной основной форме.

В другом варианте осуществления соединение формулы (1) присутствует в виде фосфатной соли; в другом варианте осуществления в виде монофосфатной соли; в другом варианте осуществления в виде безводной монофосфатной соли (1:1 молярное отношение соединения формулы (1) и фосфата. Монофосфатная соль также именуется дигидрофосфат.

В одном варианте осуществления соединение формулы (1) присутствует в виде безводной монофосфатной соли в полиморфной форме, характеризующейся диаграммой XRPD (порошковой рентгеновской дифракции), содержащей по меньшей мере один или все из следующих характеристических пиков (2-тета, угол рефракции, $\pm 0,2^\circ$): $12,9^\circ$, $16,3^\circ$, $20,4^\circ$. Указанная полиморфная форма описана в W02013/109514 A1 как «Форма А». Более позднее раскрытие предоставляет способ приготовления данной формы и дополнительные подробности характеристик данной формы (Пример 1) и включено в данный документ в виде ссылки.

В аспектах настоящего изобретения лекарственное вещество присутствует в фармацевтической лекарственной форме, подсчитанной, исходя из его свободного основания, от 0,5 до 20%, предпочтительно от 0,5 до 10%, более предпочтительно от 1 до 8%, еще более предпочтительно $4\pm 1\%$ по массе, исходя из общей массы указанной фармацевтической лекарственной формы.

В аспектах настоящего изобретения фармацевтическая лекарственная форма включает в себя микрокристаллическую целлюлозу, Ph.Eur., USP/NF, JP. В вариантах осуществления настоящего изобретения указанная МСС составляет по меньшей мере до 30%, 30-95%, 40-95%, 50-95%, 60-95%, 70-95%, 30-90%, 40-90%, 50-90%, 60-90%, 70-90%, 30-85%, 40-85%, 50-85%, 60-85% или 70-85%. В предпочтительном варианте осуществления МСС присутствует от 30 до 95%, в более предпочтительном варианте осуществления от 50 до 90%, в еще более предпочтительном варианте осуществления от 70 до 85%, в еще более предпочтительном варианте осуществления $77\pm 7\%$ по массе, исходя из общей массы указанной фармацевтической лекарственной формы.

МСС может иметь средний размер частиц, составляющий 30-300 микрон, 45-180 микрон, 70-130 микрон или 100 ± 15 микрон, как измерено посредством лазерной дифракции, при этом указанный размер частиц измеряют посредством дифракции лазерного излучения.

МСС может иметь свободную объемную плотность, составляющую 0,2-0,5 г/мл, 0,25-0,4 г/мл или $0,31\pm 0,03$ г/мл.

В проиллюстрированных вариантах осуществления МСС имеет средний размер частиц, составляющий 100 ± 15 микрон, и свободную объемную плотность, составляющую $0,31\pm 0,03$ г/мл. МСС указанного качества является коммерчески доступной как Avicel PH 102 от FMC BioPolymer (номинальный размер частиц 100 микрон; влажность 3,0-5,0%; свободная объемная плотность 0,28-0,33 г/см³) или Vivapur 102 от JRS Pharma (JRS=J. Rettenmaier & Söhne; средний размер частиц посредством лазерной дифракции 100 микрон; объемная плотность 0,28-0,33 г/см³) и в данном документе также именуется целлюлоза МК GR. Данное качество обеспечивает хорошие свойства таблеток, напр., хорошую твердость таблетки.

Преимущества применения МСС в композиции фармацевтической лекарственной формы, содержащей соединение лекарственного вещества формулы (1) состоят в том, что не происходит реакций химической деградации, как это наблюдается для лактозы, и нет проблем с липкостью и проблем с обесцвечиванием, как это наблюдается для маннитола. Дополнительно, преимущество МСС состоит в том, что она трансформирует высококогезивное лекарственное вещество, в частности, высококогезивную фосфатную соль соединения формулы (1), в фармацевтически хорошо перерабатываемый смешанный материал. Например, без МСС лекарственное вещество не может быть просеяно через, напр., через 0,8 мм сито, хотя первичный размер его частиц (приблизительно 4 микрон) меньше, чем размер отверстий сита. Вследствие сильной тенденции к агрегации лекарственное вещество образует более крупные агломераты вторичных частиц (с размером вплоть до 1 мм), которые уже не проходят через сито. Однако, если, например, фосфатную соль соединения лекарственного

вещества формулы (1) смешивают с МСС в массовом отношении (масса соединения формулы (1) в виде монофосфатной соли: масса МСС), составляющем приблизительно 1:1, приблизительно 1:1.5, приблизительно 1:2, приблизительно 1:5, приблизительно 1:6, или более МСС, получают смешанный материал, который можно легко просеивать через 0,8 мм сито.

Фармацевтические лекарственные формы, в соответствии с настоящим изобретением, могут дополнительно содержать регулятор сыпучести, предпочтительно оно содержит регулятор сыпучести, предпочтительно указанный регулятор сыпучести представляет собой диоксид кремния, более предпочтительно указанный регулятор сыпучести представляет собой коллоидный диоксид кремния, Ph.Eur., USP/NF, JP.

Дополнительно предоставлена фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с настоящим изобретением, в которой указанный регулятор сыпучести присутствует от 0,1 в 5%, предпочтительно 0,3-1,5%, более предпочтительно $0,6 \pm 0,3\%$ по массе, исходя из общей массы указанной фармацевтической лекарственной формы.

Предпочтительно указанный регулятор сыпучести представляет собой коллоидный диоксид кремния, также именуемый гидрофильный пирогенный диоксид кремния, с площадью поверхности по BET, составляющей 200 ± 25 м²/г, напр., таким как является запущенный в серийное производство под торговым наименованием Аэросиль 200 Pharma от Evonik (бывшая Degussa; площадь поверхности BET 200 ± 25 м²/г; потеря при сушке $\leq 2,5$ м%; рН 3,5-5,5).

Авторы настоящего изобретения время от времени испытывали проблемы разрушения порошковой заготовки (верхняя часть таблетки, т.е. верхняя крышка, расщепляется по краю крышки и ободу таблетки) и низкие значения твердости таблетки у таблеток фосфатной соли соединения лекарственного вещества формулы (1), когда данные таблетки были изготовлены без регулятора сыпучести или лишь с низкими уровнями регулятора сыпучести (приблизительно лишь 0,2%). Однако, от приблизительно 0,5% по массе регулятора сыпучести коллоидный диоксид кремния, исходя из общей итоговой

смеси, готовой для прессования в таблетки, тенденция к разрушению порошковой заготовки исчезала даже при высокой силе сжатия, и значения твердости таблетки были значительно повышены. Вследствие этого, присутствие регулятора сыпучести в фармацевтической композиции соединения формулы (1) имеет преимущества, в частности, когда указанный регулятор сыпучести присутствует внегранулярно.

В соответствии с настоящим изобретением, предоставлено применение коллоидного диоксида кремния для предотвращения проблем разрушения порошковой заготовки у таблеток, содержащих лекарственное вещество 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрил.

В предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с настоящим изобретением включает в себя

(a) лекарственное вещество 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрил или его любую фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно, указанное лекарственное вещество присутствует в виде фосфатной соли, более предпочтительно, в виде монофосфатной соли,

(b) по меньшей мере 30% по массе микрокристаллической целлюлозы, исходя из общей массы указанной фармацевтической лекарственной формы, и

(c) регулятор сыпучести, предпочтительно, указанный регулятор сыпучести представляет собой коллоидный диоксид кремния.

В более предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с настоящим изобретением включает в себя:

(a) 0,5-20%, подсчитанного, исходя из его свободного основания, по массе лекарственного вещества 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрила, присутствующего в виде монофосфатной соли,

(b) 30-95% по массе микрокристаллической целлюлозы,

(c) 0,1-5% по массе коллоидного диоксида кремния, исходя из общей массы указанной фармацевтической

лекарственной формы.

В более предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с настоящим изобретением включает в себя:

(a) 0,5-20%, подсчитанного, исходя из его свободного основания, по массе лекарственного вещества 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрила, присутствующего в виде монофосфатной соли,

(b) 30-95%, 50-95%, 70-90% или $80\pm 5\%$ по массе микрокристаллической целлюлозы,

(c) 0,1-5% по массе коллоидного диоксида кремния, исходя из общей массы указанной фармацевтической лекарственной формы.

Более конкретно, в предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая дозировка включает в себя внутреннюю фазу (также именуется внутригранулярной фазой) и внешнюю фазу (также именуется внегранулярной фазой),

при этом внутренняя фаза включает в себя:

(a) 0,5-20%, предпочтительно 5-15%, более предпочтительно $10\pm 2\%$, подсчитанного исходя из его свободного основания, по массе лекарственного вещества 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрила, присутствующего в виде монофосфатной соли, и

(b) 50-95%, предпочтительно 70-90%, более предпочтительно $80\pm 5\%$ по массе микрокристаллической целлюлозы,

исходя из общей массы внутренней фазы, и

и при этом внешняя фаза включает в себя:

(c) 0,1-5%, предпочтительно 0,2-1%, более предпочтительно $0,5\pm 5\%$ по массе коллоидного диоксида кремния,

исходя из общей массы готовой смеси.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая дозировка включает в себя внутреннюю фазу (также именуется внутригранулярной фазой) и внешнюю фазу (также именуется внегранулярной фазой),

при этом внутренняя фаза включает в себя:

(a) 5-15%, подсчитанного исходя из его свободного основания, по массе лекарственного вещества 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрила, присутствующего в виде монофосфатной соли, и

(b) 70-90% по массе микрокристаллической целлюлозы, исходя из общей массы внутренней фазы, и и при этом внешняя фаза включает в себя:

(c) 0,1-5% по массе коллоидного диоксида кремния, исходя из общей массы готовой смеси.

В более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая дозировка включает в себя внутреннюю фазу (также именуется внутригранулярной фазой) и внешнюю фазу (также именуется внегранулярной фазой),

при этом внутренняя фаза включает в себя:

(a) 5-15%, подсчитанного исходя из его свободного основания, по массе лекарственного вещества 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрила, присутствующего в виде монофосфатной соли, и

(b) 70-90% по массе микрокристаллической целлюлозы, исходя из общей массы внутренней фазы, и и при этом внешняя фаза включает в себя:

(c) 0,2-1% по массе коллоидного диоксида кремния, исходя из общей массы готовой смеси.

Термины «внутренняя фаза» или «внутригранулярная фаза» относятся к той части композиции, которая является гранулированной (напр., посредством влажного гранулирования) или уплотненной (напр., посредством вальцевания).

Термины «внешняя фаза» или «внегранулярная фаза» относятся к той части композиции, которую добавляют к гранулированной или уплотненной внутренней фазе, чтобы изготовить с указанной внутренней фазой готовую смесь.

Термин «готовая смесь» относится к объединенным внутренней и внешней фазе, которая является готовой для прессования в таблетки или заполнения капсул.

Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с настоящим изобретением может дополнительно включать маннитол,

предпочтительно она дополнительно включает в себя маннитол, более предпочтительно она включает в себя маннитол во внешней фазе.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения указанный маннитол присутствует в фармацевтической лекарственной форме от 3 до 40%, предпочтительно 5-40%, более предпочтительно 5-15%, еще более предпочтительно $10\pm 2\%$ по массе, исходя из общей массы указанной фармацевтической лекарственной формы.

Более конкретно, в предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения указанный маннитол в указанных количествах присутствует во внешней фазе.

Предпочтительно указанный маннитол находится в качестве, приемлемом для прямого прессования (в данном документе также именуется маннитол DC), напр., Parteck M 200 от Merck.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая лекарственная форма включает в себя:

(a) 1-8%, предпочтительно $4\pm 1\%$, подсчитанного исходя из его свободного основания, по массе лекарственного вещества 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрила, присутствующего в виде монофосфатной соли,

(b) 30-90%, предпочтительно $77\pm 7\%$ по массе микрокристаллической целлюлозы,

(c) 0,1-5%, предпочтительно $0,6\pm 0,3\%$ по массе коллоидного диоксида кремния, и

(d) 5-40%, предпочтительно $10\pm 2\%$ по массе маннитола;

необязательно дополнительно включая:

(e) 0,1-5%, предпочтительно $2\pm 0,5\%$ по массе разрыхлителя, предпочтительно кросскармелозы натрия (в данном документе также именуется Na-CMC XL), напр., Ac-Di-Sol от FMC BioPolymer), и

(f) 0,1-3%, предпочтительно $1,5\pm 0,5\%$ по массе смазывающего вещества, предпочтительно магния стеарата.

исходя из общей массы указанной фармацевтической лекарственной формы

Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с настоящим изобретением может быть в форме порошка, капсулы или таблетки, предпочтительно она может быть в форме таблетки.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая лекарственная форма имеет форму таблетки, и таблетка покрыта пленкой, т.е. покрытая пленочной оболочкой таблетка, при этом предпочтительно указанная пленка включает в себя поливиниловый спирт и необязательно пластификатор и краситель (напр., Opadry Premix от Colorcon).

В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения предоставлен способ приготовления фармацевтических лекарственных форм, как описано ранее в данном документе, включающий смешивание лекарственного вещества 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрила с микрокристаллической целлюлозой (МСС).

Предпочтительно указанное смешивание лекарственного вещества с МСС выполняют в качестве первого этапа способа перед любым этапом фильтрования, просеивания, уплотнения или прессования.

Указанное смешивание лекарственного вещества с МСС может быть выполнено с МСС только лишь в качестве эксципиента или с МСС в комбинации с регулятором сыпучести, предпочтительно коллоидным диоксидом кремния, и необязательно с разрыхлителем.

Предпочтительно указанный способ дополнительно включает в себя применение регулятора сыпучести для приготовления смеси, которая является готовой для таблетирования.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения указанный способ дополнительно характеризуется следующими этапами способа:

(1) смешивание лекарственного вещества 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрила вместе с микрокристаллической целлюлозой и необязательно дополнительными ингредиентами, такими как коллоидный диоксид кремния, разрыхлителем, предпочтительно кросскармелозой, и смазывающим веществом, предпочтительно магния стеаратом (указанные ингредиенты образуют внутреннюю фазу) для получения прессуемой

машиной смеси,

(2) прессование прессуемой машиной смеси посредством сухого гранулирования, предпочтительно посредством вальцевания, для получения уплотненного материала,

(3) смешивание уплотненного материала с коллоидной двуокисью кремния и необязательно с дополнительными ингредиентами, такими как наполнители, предпочтительно микрокристаллическая целлюлоза и/или маннитол, более предпочтительно микрокристаллическая целлюлоза и маннитол, разрыхлители, предпочтительно кросскармелоза натрия, и смазывающее вещество, предпочтительно магния стеарат (указанные ингредиенты образуют внешнюю фазу), для получения прессуемой машиной смеси (также именуется готовая смесь),

(4) прессование прессуемой машиной смеси посредством применения таблеточной машины для получения таблеток.

В особенно предпочтительном варианте осуществления процесс дополнительно характеризуется следующими этапами способа:

(1) смешивание лекарственное вещество 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрила вместе с микрокристаллической целлюлозой, коллоидным диоксидом кремния и разрыхлителем, предпочтительно кросскармелозой, для получения смеси,

(2) просеивание смеси этапа (2), предпочтительно через 0,5-2 мм, более предпочтительно 0,6-1,0 мм, еще более предпочтительно 0,8 мм,

(3) смешивание просеянной смеси этапа (2) со смазывающим веществом, предпочтительно магния стеаратом, для получения прессуемой машиной смеси,

(4) прессование прессуемой машиной смеси этапа (3) посредством сухого гранулирования, предпочтительно посредством вальцевания,

(5) просеивание уплотненной смеси этапа (4) предпочтительно через 0,5-2 мм, более предпочтительно 0,6-1,0 мм, еще более предпочтительно 0,8 мм,

(6) смешивание просеянного уплотненного материала этапа (5) с микрокристаллической целлюлозой, коллоидной двуокисью кремния,

маннитолом и разрыхлителем, предпочтительно кросскармелозой натрия, для получения смеси,

(7) смешивание смеси этапа (6) со смазывающим веществом, предпочтительно магния стеаратом, для получения прессуемой машиной смеси,

(8) прессование прессуемой машиной смеси этапа (7) посредством применения таблеточной машины для получения сердцевин таблеток,

(9) нанесение покрытия на сердцевины таблеток этапа (8) для получения таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

В соответствии с третьим аспектом настоящего изобретения, предоставлены фармацевтические лекарственные формы, получаемые посредством любого из процессов вариантов осуществления, как описано ранее в данном документе.

В соответствии с четвертым аспектом изобретения, предоставлено применение микрокристаллической целлюлозы для трансформации лекарственного вещества 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрила в фармацевтически перерабатываемый материал.

В соответствии с пятым аспектом изобретения, предоставлено применение коллоидного диоксида кремния для предотвращения проблем разрушения порошковой заготовки у таблеток, содержащих лекарственное вещество 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрил.

В соответствии с шестым аспектом изобретения, предоставлена фармацевтическая лекарственная форма для применения при лечении болезни Кушинга или синдрома Кушинга.

В соответствии с седьмым аспектом изобретения, предоставлен способ лечения болезни Кушинга или синдрома Кушинга, включающий этап введения терапевтически эффективного количества фармацевтической лекарственной формы пациенту, страдающему указанной болезнью.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Изготовление таблеток

Изготовление покрытых пленочной оболочкой таблеток соединения лекарственного вещества формулы (1), монофосфатной

соли, проводится в соответствии с композицией, как показано в таблице 1 ниже. Такую же композицию используют для изготовления таблеток в дозировке 5 мг, 10 мг и 20 мг.

Производство сердцевин таблеток состоит из этапов сухого гранулирования, калибровки, смешивания и таблетирования:

1. В подходящий контейнер добавляют приблизительно 50% микрокристаллической целлюлозы (часть 1) внутренней фазы и добавляют все количество лекарственного вещества с последующим оставлением 50% микрокристаллической целлюлозы (часть 2) внутренней фазы, Na-СМС-XL и Аэросиль для получения слоя лекарственного вещества между двух слоев эксципиентов; смесь перемешивают в диффузионном смесителе.

2. Смесь этапа просеивают 1 через ситовую мельницу с качающейся решеткой (Frewitt MGW 520/6, 0,8 мм сито, круглая проволока, 57-104 об/мин).

3. Просеивают магния стеарат (ручное сито, размер решеток сита 0,8 мм) и добавляют его к материалу этапа 2 и объединенные материалы перемешивают в диффузионном смесителе.

4. Прессуют смесь этапа 3 в сухом грануляторе, напр., роликовом прессе (Roller Verex Hosokawa Pharmapaktor L-200/30P, интенсивность прессования 18 кН, скорость валков (оборачивание прессующего валка) 3-6 об/мин, скорость оборота винта должна быть адаптирована к интенсивности прессования).

5. Просеивают уплотненный материал этапа 4 через ситовую мельницу с качающейся решеткой (Frewitt MGW 520/6, 0,8 мм сито, круглая проволока, 57-104 об/мин).

6. Просеивают микрокристаллическую целлюлозу, маннитол, Na-СМС-XL и Аэросиль (ручное сито, размер решеток сита 0,8 мм) и добавляют их к материалу этапа 5 и перемешивают в диффузионном смесителе.

7. Просеивают магния стеарат (ручное сито, размер решеток сита 0,8 мм) и добавляют их к материалу этапа 6 и перемешивают объединенные материалы в диффузионном смесителе.

8. Прессуют готовую смесь этапа 7 с применением роторной таблеточной машины (пуансоны FETTE 1200i TP09, 8 Euro B, настройка силы сжатия 1-40 кН для соответствия намеченной

твердости 80 Н для таблетки 5 мг, 100 Н для таблетки 10 мг, 160 Н для таблетки 20 мг).

9. Наносят покрытие на сердцевину таблетки этапа 8 в перфорированном дражировочном котле (Glatt GC 750 или 1000).

Общая готовая смесь для прочности различных дозировок может быть получена посредством проведения общего гранулирования и смешивания. Готовую смесь разделяют в соответствии с итоговым объемом партии таблеток с сердцевиной по прочности дозировки и прессуют на таблеточном прессе с целью получения итоговой таблетки с сердцевиной.

На полученные в результате сердцевины таблеток наносят покрытие в перфорированной с боковой вентиляцией установке для нанесения покрытия со стандартной водной суспензией для покрытия

Таблица 1

Формула для всех дозировок в диапазоне 5–20 мг, объем композиции и партии для таблеток дозировки 10 мг даются в качестве показательных примеров, ингредиенты внутренней и внешней фазы перечислены отдельно

Компонент	Композиция внутренней фазы [%]	Композиция таблетки с сердцевинной [%]	Композиция таблетки, покрытой пленочной оболочкой [%]	Композиция таблетки 10 мг [мг]	Количество для партии 45,0 кг для таблеток 10 мг [кг]
Внутренняя фаза					
Соединение формулы (1) в виде монофосфатной соли ^а (соответствует соединению формулы (1) в виде свободного основания)	14,31 ^а (10,00)	6,36 ^а (4,44)	6,12 ^а (4,27)	14,310 ^а (10,000)	2,862 ^а
Целлюлоза МК GR	82,19	36,53	35,12	82,190	16,438
Аэросиль 200 PH	0,50	0,22	0,21	0,500	0,100
Na-СМС-XL	2,00	0,89	0,85	2,000	0,100
Магния стеарат	1,00	0,44	0,43	1,000	0,200
Масса внутренней фазы	100,00			100,000	

Внешняя фаза					
Целлюлоза МК GR		43,06	41,39	96,860	19,372
Маннитол DC		10,00	9,62	22,500	4,500
Аэросиль 200 PH		0,50	0,48	1,120	0,224
Na-СМС-XL		1,00	0,97	2,260	0,452
Магния стеарат		1,00	0,97	2,260	0,452
Масса готовой смеси, Масса таблетки с сердцевинной		100,00		225,000	45,000
Предварительно перемешанное покрытие			3,85	9,000	1,800
Красители			3,85	9,000	1,800
Очищенная вода ^b			-	-	10,200 ^b
Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой			100,00	234,000	46,800

^a солевой коэффициент составляет 1,431. Количество лекарственного вещества необходимо регулировать, если содержание составляет $\leq 99,5\%$. Соответствующую компенсацию проводят посредством регулирования содержания Целлюлозы МК GR.

^b Воду, используемую во время гранулирования, удаляли в процессе сушки.

Таблица 2

Формула для всех дозировок в диапазоне 5–20 мг, объем композиции и партии для таблеток дозировки 10 мг приводятся в качестве показательных примеров, ингредиенты внутренней и внешней фазы перечислены в виде совокупных значений

Компонент	Композиция таблетки с сердцевинной [%]	Композиция таблетки, покрытой пленочной оболочкой [%]	Композиция таблетки 10 мг [мг]	Количество для партии 45,0 кг для таблеток 10 мг [кг]
Соединение формулы (1) в виде монофосфатной соли ^а (соответствует соединению формулы (1) в виде свободного основания)	6,36 ^а (4,44)	6,12 ^а (4,27)	14,310 ^а (10,000)	2,862 ^а
Целлюлоза МК GR	79,59	76,51	179,050	35,810
Маннитол DC	10,00	9,62	22,500	4,500
Аэросиль 200 PH	0,72	0,61	1,620	0,324
Na-СМС-ХL	1,89	1,82	4,260	0,852
Магния стеарат	1,44	1,40	3,260	0,652
Масса таблетки с сердцевинной	100,0%		225,00	45,000
Предварительно перемешанное покрытие		3,85	9,000	1,800
Красители		3,85	9,000	1,800

Очищенная вода ^b		-	-	10,200 ^b
Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой		100%	234,000	46,800

^a солевой коэффициент составляет 1,431. Количество лекарственного вещества необходимо регулировать, если содержание составляет $\leq 99,5\%$. Соответствующую компенсацию проводят посредством регулирования содержания Целлюлоза МК GR.

^b Воду, используемую во время гранулирования, удаляли в процессе сушки.

Таблица 3

Технические данные и текущий контроль производственного процесса (IPC) для таблеток с сердцевинной 5 мг, 10 мг и 20 мг

	таблетка с сердцевинной 5 мг [%]	таблетка с сердцевинной 10 мг [%]	таблетка с сердцевинной 20 мг [%]
Масса (20 таблеток)	112,5 мг $\pm 15\%$	225,0 мг $\pm 15\%$	450 мг $\pm 10\%$
Форма	круглая	круглая	круглая
Диаметр	7 мм	9 мм	11 мм
Толщина (20 таблеток)	2,8 \pm 0,3 мм	3,4 \pm 0,3 мм	4,4 \pm 0,3 мм
Твердость (20 таблеток, цель, диапазон среднего)	80 \pm 20 Н	100 \pm 20 Н	160 \pm 30 Н
Истираемость (таблетки 6,5 г)	Не ломается $\leq 0,8\%$ истирания	Не ломается $\leq 0,8\%$ истирания	Не ломается $\leq 0,8\%$ истирания

Время распадаемости (6 единиц, без диска, вода, 37°C)	<15 мин	<15 мин	<15 мин
---	---------	---------	---------

Таблица 4

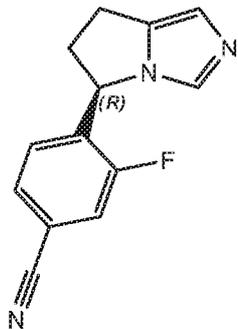
Технические данные и технологический контроль (IPC) для таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг и 20 мг

	таблетка, покрытых пленочной оболочкой, 5 мг [%]	таблетка, покрытых пленочной оболочкой, 10 мг [%]	таблетка, покрытых пленочной оболочкой, 20 мг [%]
Масса (20 таблеток)	118,00 мг ±15%	234,00 ±15%	446,00 мг ±10%
Форма	круглая	круглая	круглая
Диаметр	6,9-7,3 мм	8,9-9,3 мм	10,9-11,3 мм
Толщина (20 таблеток)	2,9±0,3 мм	3,5±0,3 мм	4,5±0,3 мм
Истираемость (таблетки 6,5 г)	Не ломается	Не ломается	Не ломается
Время распадаемости (6 единиц, без диска, вода, 37°C)	<15 мин	<15 мин	<15 мин

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая лекарственная форма для перорального введения, содержащая

(а) лекарственное вещество 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрил, как определено посредством формулы (1)



(1)

или его любую фармацевтически приемлемую соль, и

(b) по меньшей мере 30% по массе микрокристаллической целлюлозы, исходя из общей массы указанной фармацевтической лекарственной формы.

2. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 1, в которой микрокристаллическая целлюлоза присутствует от 30 до 95% по массе, исходя из общей массы указанной фармацевтической лекарственной формы.

3. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой указанное лекарственное вещество присутствует в виде фосфатной соли, предпочтительно в виде монофосфатной соли.

4. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой указанное лекарственное вещество, подсчитанное, исходя из его свободного основания, присутствует от 0,5 до 20% по массе, исходя из общей массы указанной фармацевтической лекарственной формы.

5. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая регулятор сыпучести, предпочтительно указанный регулятор сыпучести представляет собой диоксид кремния, более предпочтительно указанный регулятор сыпучести представляет собой коллоидный

диоксид кремния.

6. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 6, в которой указанный регулятор сыпучести присутствует от 0,1 до 5% по массе, исходя из общей массы указанной фармацевтической лекарственной формы.

7. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, содержащая

(a) лекарственное вещество 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрил, присутствующее в виде фосфатной соли,

(b) по меньшей мере 30% по массе микрокристаллической целлюлозы, исходя из общей массы указанной фармацевтической лекарственной формы, и

(c) коллоидный диоксид кремния.

8. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 7, содержащая:

(a) 1-8%, подсчитанного исходя из его свободного основания, по массе лекарственного вещества 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрила, присутствующего в виде монофосфатной соли,

(b) 30-95% по массе микрокристаллической целлюлозы,

(c) 0,3-1,5% по массе коллоидного диоксида кремния, исходя из общей массы указанной фармацевтической лекарственной формы.

9. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающая маннитол.

10. Фармацевтическая лекарственная форма по п.8, в которой указанный маннитол присутствует от 3 до 40%, предпочтительно 5-40% по массе, исходя из общей массы указанной фармацевтической лекарственной формы.

11. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, содержащая:

(a) $4 \pm 1\%$, подсчитанного исходя из его свободного основания, по массе лекарственного вещества 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрила, присутствующего

в виде монофосфатной соли,

(b) $77\pm 7\%$ по массе микрокристаллической целлюлозы,

(c) $0,6\pm 0,2\%$ по массе коллоидного диоксида кремния,

(d) $10\pm 2\%$ по массе маннитола,

и, необязательно, дополнительно содержащая:

(e) $2\pm 0,5\%$ по массе разрыхлителя, предпочтительно, кросскармелозы натрия, и

(f) $1,5\pm 0,5\%$ по массе смазывающего вещества, предпочтительно магния стеарата,

исходя из общей массы указанной фармацевтической лекарственной формы.

12. Способ приготовления фармацевтической лекарственной формы по любому из предшествующих пунктов, включающий смешивание лекарственного вещества 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрила с микрокристаллической целлюлозой.

13. Способ по п. 12, в котором смешивание лекарственного вещества с микрокристаллической целлюлозой выполняют в качестве первого этапа процесса перед любым из фильтрования, просеивания, уплотнения или прессования.

14. Способ по пп. 12 или 13, дополнительно включающий применение регулятора сыпучести для приготовления смеси, которая является готовой для таблетирования.

15. Способ по пп. 12-14, дополнительно отличающийся следующими этапами способа:

(1) смешивание лекарственного вещества вместе с микрокристаллической целлюлозой и, необязательно, с дополнительными ингредиентами, такими как регулятор сыпучести, разрыхлитель и смазывающее вещество, для получения прессуемой машиной смеси,

(2) прессование прессуемой машиной смеси посредством сухого гранулирования, предпочтительно, посредством вальцевания, для получения уплотненного материала,

(3) смешивание уплотненного материала с коллоидной двуокисью кремния и, необязательно, с дополнительными

ингредиентами, такими как микрокристаллическая целлюлоза, маннитол, разрыхлитель и смазывающее вещество, для получения прессуемой машиной смеси,

(4) прессование прессуемой машиной смеси посредством применения таблеточной машины для получения таблеток.

16. Фармацевтическая лекарственная форма, получаемая посредством способа по любому из пп. 12-15.

17. Применение микрокристаллической целлюлозы для трансформации лекарственного вещества 4-[(5R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрила в фармацевтически перерабатываемый материал.

18. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 1-11 или п. 16 для применения при лечении болезни Кушинга или синдрома Кушинга.

По доверенности