

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043692**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.13

(21) Номер заявки
202091493

(22) Дата подачи заявки
2014.06.19

(51) Int. Cl. **C07D 239/84** (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

**(54) АМОРФНЫЙ ЛЕТЕРМОВИР И СОДЕРЖАЩИЕ ЕГО ТВЕРДЫЕ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО
ВВЕДЕНИЯ**

(31) 13003120.6; 14165027.5

(32) 2013.06.19; 2014.04.16

(33) EP

(43) 2020.09.11

(62) 201600024; 2014.06.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АИК246 АГ УНД КО. КГ (DE)

(56) WO-A1-2013127971
WO-A1-2006133822

LISCHKA P. ET AL.: "In vitro and in vivo activities of the novel anticytomegalovirus compound AIC246", *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, vol. 54, no. 3, 2010, pages 1290-1297, XP002728006, figure 1

(72) Изобретатель:
**Шваб Вильфрид, Юнг Дирк,
Шикканедер Кристиан, Мертенс
Велььянне, Лиммерт Михаэль, Боте
Клеменс, Берве Матиас, Риндерманн
Николе (DE)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к порошкообразному Летермовиру, который находится в аморфном состоянии, и является подходящим для применения в твердых дозированных формах для перорального введения (препараты немедленного высвобождения). Указанный аморфный Летермовир характеризуется удельной площадью поверхности, равной не менее 1 м²/г по данным исследования удельной площади поверхности по методике BET, и/или средним значением распределения частиц по размерам не более 10 мкм по данным исследования распределения частиц по размерам. Указанный аморфный Летермовир получают способом осаждения, включающим приготовление раствора летермовира в смешивающихся с водой растворителях, выбранных из ацетона или ацетонитрила, и осаждение указанного летермовира из раствора при перемешивании в избытке воды, используемой в качестве антирастворителя, с последующим фильтрованием или центрифугированием. Твердые фармацевтические препараты для перорального введения, содержащие такой порошкообразный аморфный Летермовир, предназначены для применения для профилактики или лечения заболеваний, связанных с вирусами семейства Herpesviridae, предпочтительно связанных с цитомегаловирусом (CMV), еще более предпочтительно связанных с цитомегаловирусом человека (HCMV).

043692
B1

043692
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Областью техники, к которой относится изобретение, является фармацевтическая химия/галеновые препараты. Настоящее изобретение относится к новым стабильным галеновым препаратам, содержащим аморфное соединение - Летермовир, предназначенным для перорального введения. Указанные препараты являются подходящими для применения в качестве перорально вводимых фармацевтических средств для лечения вирусных заболеваний, в частности инфекций цитомегаловируса человека (ниже в настоящем изобретении обозначен как HCMV). Настоящее изобретение также относится к способам выделения Летермовира в виде активного фармацевтического ингредиента (ниже в настоящем изобретении обозначен как API) в аморфном состоянии. Точнее, настоящее изобретение относится к порошкообразному аморфному Летермовиру, обладающему благоприятными физико-химическими харак

теристиками, такими как распределение частиц по размерам, удельная площадь поверхности и содержание токсичных примесей, что делает это соединение готовым для включения в твердые фармацевтические препараты, предназначенные для перорального введения.

Уровень техники

Хорошо известно, что при использовании в фармацевтической промышленности API, находящихся в аморфном состоянии, возникают затруднения, с которыми сталкиваются в ходе их выделения и приготовления содержащего их галенового препарата. В особенности в случае цвиттерионных соединений, таких как Летермовир, для которого известно, что они существуют в форме различных солей, возникает множество затруднений в ходе синтеза и приготовления галенового препарата.

Летермовир известен как обладающее высокой активностью лекарственное средство, предназначенное для лечения инфекции HCMV, и он подробно описан в публикации Lischka et al., *In Vitro and In Vivo Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound Letermovir*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54: p. 1290-1297, и в публикации Kaul et al., *First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound Letermovir*. *Am. J. Transplant.* 2011, 11:1079-1084; а также в публикации Marschall et al., *In Vitro Evaluation of the Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound Letermovir against Herpesviruses and Other Human Pathogenic Viruses*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56:1135-1137.

HCMV является родом вирусов, относящихся к семейству вирусов, известных как Herpesviridae или вирусы герпеса. Обычно его обозначают как HCMV, и альтернативно называют вирусом герпеса человека-5 (HHV-5). В семействе Herpesviridae HCMV относится к подсемейству Betaherpesvirinae, которое также включает цитомегаловирусы других млекопитающих.

Хотя инфекции HCMV могут развиваться во всем организме, часто они связаны со слюнными железами. Инфекции HCMV обычно незаметны у здоровых людей, но они могут являться опасными для жизни субъектов с нарушенным иммунитетом, таких как субъекты, инфицированные ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), реципиентов трансплантата органа или новорожденных. В частности, HCMV остается основным вирусом, являющимся причиной врожденных пороков, и заболевания опасного для жизни реципиентов трансплантата.

Утвержденные к применению современные лекарственные средства, обладающие активностью по отношению к HCMV, воздействуют на вирусную ДНК-полимеразу pUL54. Известное соединение - Ганцикловир (GCV) действует как аналог нуклеозида. Для его противовирусной активности необходимо фосфорилирование с помощью HCMV-протеинкиназы pUL97. При этом Цидовир (CDV), как аналог нуклеотида, уже фосфорилирован и, таким образом, является активным. Фоскарнет (FOS) обладает другим механизмом воздействия. Он непосредственно подавляет функцию полимеразы путем блокирования центра связывания пирофосфата в pUL54. Однако известно, что указанные выше лекарственные средства обладают токсичностью и к этим лекарственным средствам развивается устойчивость. Кроме того, необходимо улучшить их биологическую доступность.

Были предприняты попытки разработки обладающих более высокой активностью при пероральном введении и менее токсичных лекарственных средств, обладающих противовирусной активностью по отношению к HCMV в совокупности с новым механизмом воздействия, путем синтеза и оценки бензимидазольных рибонуклеозидов. Показано, что лекарственные средства этого класса обладают высокой активностью по отношению к HCMV и воздействуют на комплекс вирусной терминазы. Однако оказалось, что такие соединения являются метаболически нестабильными.

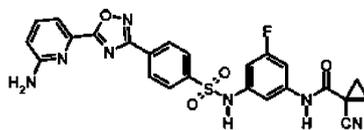
Кроме того, описаны обладающие устойчивостью к бензимидазольным рибонуклеозидам HCMV, где устойчивость связана с вирусными открытыми рамками считывания (ниже в настоящем изобретении обозначены, как ORF), UL89 и UL56 (см. Krosky et al., *Resistance of Human Cytomegalovirus to Benzimidazole Ribonucleosides- Maps to Two Open Reading Frames: UL89 and UL56*, *Journal of Virology*, 1998, p. 4721 - 4728, и Evers et al., *Inhibition of Human Cytomegalovirus Replication by Benzimidazole Nucleosides Involves Three Distinct Mechanisms*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, p. 3918-3927).

BAY 38-4766 является другим активным и селективным ингибитором репликации HCMV и является представителем нового класса лекарственных средств, обладающих активностью по отношению к HCMV, фенилендиаминсульфонамидов, не являющихся нуклеозидами. Кроме того, он воздействует на комплекс вирусной терминазы. BAY 38-4766 предупреждает расщепление обладающих высокой молеку-

лярной массой конкатемеров вирусной ДНК с образованием мономеров, обладающих геномной длиной. Однако разработку таких соединений прекратили.

Кроме того, описаны соединения устойчивые к воздействию HCMV, которые, в частности, содержат мутации в вирусных ORF, UL56 и UL89 (см. Buerger et al., A Novel Non-nucleoside Inhibitor Specifically Targets Cytomegalovirus DNA Maturation via the UL89 and UL56 Gene Products, Journal of Virology, 2001, p. 9077-9086).

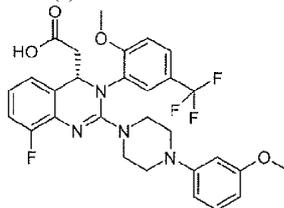
Другие попытки обнаружить лекарственные средства, обладающие улучшенной активностью по отношению к HCMV, привели к идентификации обладающих небольшой молекулярной массой соединений, Bay 82-3286 и 3,4-дигидрохиназолинов, таких как Летермовир.



CSM. BAY 82-3286

В отличие от описанных выше соединений 3,4-дигидрохиназолины, такие как Летермовир, блокируют репликацию вируса, не подавляя синтез ДНК потомства или вирусных белков HCMV. В действительности показано, что воздействие Летермовира основано на механизме, в котором участвует вирусная терминаза. Однако механизм его взаимодействия с комплексом вирусной терминазы и его химическая структура отличаются от тех, которыми обладают все другие к настоящему времени охарактеризованные лекарственные средства, для которых известно, что они воздействуют на комплекс HCMV и терминазы, включая BDCRB и BAY 38-4766. В то время как описано, что все опубликованные ингибиторы расщепления/упаковки, включая BDCRB и BAY 38-4766, обладают противовирусной активностью по отношению к цитомегаловирусам грызунов, Летермовир обладает активностью только по отношению к цитомегаловирусу человека и, таким образом, является весьма перспективным в качестве специального лекарственного средства, обладающего активностью по отношению к HCMV человека.

Точным химическим названием Летермовира является (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)-1-пиперазинил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидро-4-хиназолинил}уксусная кислота, описываемая представленной ниже формулой (I)

Формула (I); т.е. C₂₉H₂₈F₄N₄O₄.

Синтез Летермовира описан в US 2007/0191387A1, типичные варианты осуществления 14 и 15, стр. 40 и 41, параграфы [0495]-[0505]. Летермовир обладает превосходной активностью по отношению к HCMV *in vitro* и *in vivo* и он прошел фазу II клинического исследования.

В US 2007/0191387A1 не описаны конкретные физико-химические характеристики Летермовира, такие как распределение частиц по размерам, удельная площадь поверхности и фармацевтически приемлемые содержания примесей, делающие его подходящим для включения в твердые галеновые препараты, которые можно вводить перорально.

Получение Летермовира описано в WO 2006/133822; пример 11.

В WO 2006/133822 не описаны конкретные физико-химические характеристики Летермовира, такие как распределение частиц по размерам, удельная площадь поверхности и фармацевтически приемлемые содержания примесей, делающие его подходящим для включения в твердые галеновые препараты, которые можно вводить перорально.

В WO 2013/127971A1 описаны натриевые и кальциевые соли Летермовира и их сольваты, и их применение в качестве противовирусных средств. В WO 2013/127971A1 не описаны конкретные физико-химические характеристики Летермовира, такие как распределение частиц по размерам, удельная площадь поверхности и фармацевтически приемлемые содержания примесей, делающие его подходящим для включения в твердые галеновые препараты, которые можно вводить перорально.

Летермовир подавляет репликацию HCMV с помощью особенного механизма противовирусного воздействия, в котором участвует субъединица вирусной терминазы, но который отличается от механизмов воздействия соединений других классов, для которых также известно что они воздействуют на этот комплекс фермента (см. Goldner et al., The Novel Anticytomegalovirus Compound AIC246 (Letermovir) Inhibits Human Cytomegalovirus Replication through a Specific Antiviral Mechanism That Involves the Viral Terminase, Journal of Virology, 2011, p. 10884-10893).

Однако цвиттерийонный Летермовир обладает такими химическими характеристиками, которые являются причиной затруднений, возникающих при его использовании в области фармацевтической хи-

мии. Вследствие наличия этих характеристик выделенный в форме цвиттериона Летермовир можно поддерживать в аморфном состоянии, тогда как для получения Летермовира в форме солей с кислотами или основаниями его можно кристаллизовать с ограниченным количеством противоионов (см. также заявку на патент Германии 102012101673.9; заявку на патент Германии 102012101659.3).

До настоящего времени попытки проведения кристаллизации API-Летермовира в цвиттерионной форме воспроизводимым образом и его хранения в кристаллизованном виде в стабильной полиморфной форме являлись неудачными. Следовательно, Летермовир необходимо выделять в аморфном состоянии с достаточным выходом при достаточной чистоте, сохраняя при этом его физико-химические характеристики, которые обеспечивают параметры растворения, делающие возможным его включение в препарат в форме таблетки/капсулы, предназначенный для перорального введения.

В связи с этим в данной области техники известны только такие препараты, содержащие Летермовир, как растворы. Однако аморфный Летермовир, предназначенный для приготовления препаратов, применимых для внутривенного введения, полностью растворим в воде (мас./мас.) и в этаноле (мас./об.) только при добавлении избыточного количества аргинина или лизина, или при добавлении циклодекстрина в комбинации с гидроксидом натрия.

Задачей настоящего изобретения является приготовление быстрорастворимых твердых дозированных форм, таких как таблетки и/или капсулы, содержащих Летермовир в аморфном состоянии, подходящих для перорального введения. В этой связи другой задачей настоящего изобретения является приготовление дозированных форм, содержащих твердый аморфный API-Летермовир, предназначенных для перорального введения и обеспечивающих достаточную биологическую доступность.

Однако мокрое гранулирование с использованием водного раствора Летермовира и избытка аргинина, проводимое и по методике распылительного гранулирования, и по методике гранулирования с большим сдвиговым усилием, не обеспечивает получение таблетки/капсулы, которая обладает растворимостью, достаточной для обеспечения немедленного высвобождения (ниже в настоящем изобретении обозначено, как IR). В частности, возникли затруднения с выделением Летермовира в виде чистого API, чистота и/или химическая стабильность в случае использования большинства органических растворителей, включая низшие спирты, являлись недостаточными. Таким образом, вопреки ожиданиям, методика приготовления препаратов для внутривенного введения с использованием добавления аргинина неприменима для приготовления содержащих Летермовир препаратов в форме таблетки/капсулы. Как показано в примере 1, аргинин не улучшает характеристики растворения Летермовира, содержащегося в твердых дозированных формах.

Результаты исследования растворения, проведенного авторами настоящего изобретения, также подтвердили наличие неудовлетворительного профиля растворения аморфного Летермовира, поскольку, как показано в примере 2, в диапазоне значений pH, составляющем от 1 до 7,5, растворимость Летермовира менялась от 0,4 до > 1 мг/мл.

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении неожиданно получен чистый порошкообразный API-Летермовир в аморфном состоянии, который является подходящим для последующей обработки с получением твердых фармацевтических препаратов, предназначенных для перорального введения. По данным исследования растворения с использованием Ph.Eur. (Европейская фармакопея) метод 2.9.3, Apparatus 2, при скорости вращения лопастей, равной 50 об/мин, при $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в 1000 мл среды 0,1 н. раствора HCl/0,2% раствора лаурилсульфата натрия, и исследования с помощью ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) с обращенной фазой в течение 30 мин так, как описано ниже, в предлагаемых в настоящем изобретении твердых фармацевтических препаратах обеспечивается степень растворения аморфного Летермовира, содержащегося в полученном путем гранулирования препарате, составляющая > 50% не позже, чем через 30 мин.

Условия проведения ВЭЖХ:

Колонка:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 мм×4,0 мм, 10 мкм
Длина волны детектирования:	256 нм
Приблизительная продолжительность эксперимента:	4 мин
Приблизительное время удерживания:	1,3 мин
Температура колонки:	40°C
Инжектируемый объем:	20 мкл
Скорость потока:	1,5 мл/мин
Подвижная фаза:	буфер с pH 4,0/ацетонитрил; 55/45 об./об.

Соответственно, на основании указанных улучшенных характеристик растворения можно ожидать

высокую биологическую доступность при пероральном введении.

Авторы настоящего изобретения установили, что предпочтительно, если аморфный Летермовир можно выделить:

- i) путем сушки в вальцовой сушилке раствора аморфного Летермовира в летучем органическом растворителе, предпочтительно в ацетоне, или
- ii) путем осаждения аморфного Летермовира из смешивающихся с водой растворителей (предпочтительно ацетона или ацетонитрила) путем добавления к избытку воды, используемой в качестве антирастворителя.

В принципе, аморфные соединения, такие как Летермовир, также можно выделить путем распылительной сушки или выпаривания раствора в органическом растворителе, но в случае Летермовира выходы и/или чистота были недостаточными вследствие очень больших количеств остаточного растворителя, оставшегося в аморфном API-Летермовире.

Авторы настоящего изобретения обнаружили два предпочтительных способа приготовления, т.е. в случае Летермовира, выделенного с использованием вальцовой сушилки, предпочтительно, если API обрабатывают путем мокрого гранулирования, и в случае осажденного Летермовира предпочтительно, если API обрабатывают путем сухого гранулирования.

Оба способа обеспечивают воспроизводимое приготовление галеновых препаратов, содержащих в качестве API аморфный Летермовир, в которых по данным исследования растворения с использованием метода Ph.Eur.2.9.3, Apparatus 2, при скорости вращения лопастей, равной 50 об/мин, при $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в 1000 мл среды 0,1 н. раствора HCl/0,2% раствора лаурилсульфата натрия, и исследования с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой в течение 30 мин так, как описано ниже, обеспечивается степень растворения аморфного Летермовира, содержащегося в полученном путем гранулирования препарате, составляющая > 50% не позже, чем через 30 мин.

Условия проведения ВЭЖХ:

Колонка:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 мм×4,0 мм, 10 мкм
Длина волны детектирования:	256 нм
Приблизительная продолжительность эксперимента:	4 мин
Приблизительное время удерживания:	1,3 мин
Температура колонки:	40°C
Инжектируемый объем:	20 мкл
Скорость потока:	1,5 мл/мин
Подвижная фаза:	буфер с pH 4,0/ацетонитрил; 55/45 об./об.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к порошкообразному Летермовиру, который находится в аморфном состоянии и является подходящим для применения в твердых дозированных формах для перорального введения, где указанный Летермовир отличается тем, что:

- i) по данным исследования удельной площади поверхности по методике BET (Брунауэра-Эммета-Теллера) он обладает удельной площадью поверхности, равной не менее $1 \text{ м}^2/\text{г}$ и/или
- ii) по данным исследования распределения частиц по размерам он обладает средним значением распределения частиц по размерам, составляющим не более 10 мкм,

который получают способом осаждения, включающим приготовление раствора летермовира в смешивающихся с водой растворителях, выбранных из ацетона или ацетонитрила, и осаждение указанного летермовира из раствора при перемешивании в избытке воды, используемой в качестве антирастворителя, с последующим фильтрованием или центрифугированием для получения указанного порошкообразного аморфного Летермовира.

Кроме того, настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим препаратам, которые можно вводить перорально, содержащим такой порошкообразный аморфный API-Летермовир, которые обеспечивают его достаточную биологическую доступность, и предназначены для применения для лечения вирусных заболеваний, в частности, для лечения инфекций HCMV.

Задачи, которые необходимо решить при приготовлении соответствующих галеновых препаратов на основе аморфного Летермовира, связаны с:

- a) обязательным выделением его из раствора в органическом растворителе с целью получения аморфного Летермовира в форме чистого вещества, обладающего физико-химическими характеристиками, подходящими для приготовления содержащих его препаратов для перорального введения, и
- b) предоставлением соответствующих галеновых препаратов, в которых Летермовир поддерживается в аморфном состоянии, и это позволяет провести гранулирование с получением таблетки или капсулы IR.

На фиг. 12 представлена схема реакции, представляющая собой предпочтительный путь синтеза Летермовира. На схеме знак звездочки, расположенный в левой нижней части перед стадией 4) - заменой растворителя, означает стадию, на которой начинают выделение, соответствующее предлагаемому в настоящем изобретении.

В связи с этим настоящее изобретение относится к решению указанных выше задач, а именно:

а) предоставлению соответствующих методик выделения для получения Летермовира в форме чистого химически стабильного вещества и в аморфном состоянии;

б) предоставлению соответствующего способа приготовления таблетки/капсулы, содержащей аморфный Летермовир, который обладает характеристиками растворения, делающими возможным его включение в дозированные формы IR, такие как таблетка/капсула, т.е. степень растворения Летермовира составляет > 50% не позже, чем через 30 мин.

В настоящем изобретении неожиданно получены химически стабильные перорально вводимые твердые фармацевтические препараты, содержащие Летермовир, отличающиеся тем, что степень растворения аморфного Летермовира, содержащегося в полученном путем гранулирования препарате, составляет > 50% не позже, чем через 30 мин.

Кроме того, в настоящем изобретении неожиданно получены химически стабильные перорально вводимые твердые фармацевтические препараты, содержащие Летермовир, отличающиеся тем, что абсолютная биологическая доступность (F) аморфного API-Летермовира, содержащегося в полученном путем гранулирования препарате, составляет от 30 до 95%, предпочтительно от 50 до 95%, более предпочтительно от 60 до 95%.

Также в настоящем изобретении неожиданно получены химически стабильные перорально вводимые твердые фармацевтические препараты, содержащие Летермовир, отличающиеся тем, что абсолютная биологическая доступность (F) аморфного API-Летермовира, содержащегося в полученном путем гранулирования препарате, составляет > 30%, предпочтительно > 40%, более предпочтительно > 50%, еще более предпочтительно > 70%, еще более предпочтительно > 80% и наиболее предпочтительно > 90%.

Химическая стабильность фармацевтического средства является важной для поддержания его активности также при его включении во вводимые дозированные формы, такие как таблетка или капсула, предназначенные для перорального применения. Специалисту в данной области техники известно, что стабильность API, в частности, зависит от способа его выделения, а также от состава самого препарата, его смеси, способа его приготовления и условий его хранения. В этом отношении общеизвестно, что примеси могут образоваться при разложении API, такого как Летермовир, вследствие, например, повышения температуры хранения, относительной влажности при хранении и увеличения продолжительности хранения.

Соответственно, согласно настоящему изобретению Летермовир выделяют из раствора в органическом растворителе с достаточным выходом при достаточной чистоте и Летермовир остается стабилизированным в его аморфном состоянии и сохраняет свои физико-химические характеристики, чтобы затем можно было приготовить препарат в форме таблетки/капсулы для перорального введения, в котором обеспечиваются удовлетворительные характеристики растворения, т.е. степень растворения аморфного Летермовира составляет > 50% не позже, чем через 30 мин.

В соответствии с настоящим изобретением на конечной стадии химического синтеза Летермовир получают путем омыления соответствующего сложного метилового эфира, который используют для разделения обоих энантиомеров путем кристаллизации с использованием (2S,3S)-(+)-ди-О-4-толуоил-D-винной кислоты. Хиральную кислоту удаляют путем экстракции водным раствором бикарбоната из раствора в метил-трет-бутиловом эфире (ниже в настоящем изобретении обозначен как МТВЕ) и метиловый эфир Летермовира омыляют с использованием водного раствора гидроксида натрия в двухфазной системе.

После омыления соединение в цвиттерионной форме можно экстрагировать с помощью МТВЕ при нейтральном показателе pH. В заключение проводят замену растворителя на ацетон и аморфный API-Летермовир можно выделить:

i) с использованием вальцовой сушилки или
ii) с помощью осаждения путем проводимого при перемешивании добавления раствора аморфного API-Летермовира в ацетоне или ацетонитриле к избытку воды и последующей сушки при повышенной температуре 40-80°C в конической сушилке.

Альтернативно, осаждение можно ускорить путем добавления воды, используемой в качестве антирастворителя, к раствору аморфного API-Летермовира в ацетонитриле или ацетоне. Этот способ приводит к получению липкого вещества, которое необходимо дополнительно обработать и получить твердый аморфный API-Летермовир, который можно выделить фильтрованием.

Благодаря указанным выше методикам выделения Летермовир можно выделить в аморфном состоянии при химической и хиральной чистоте, которая находится в соответствии с приемлемыми пределами содержания остаточных растворителей, и он обладает физико-химическими характеристиками, ко-

торые являются подходящими для приготовления галеновых препаратов без необходимости проведения дополнительных стадий, таких как размол или микронизация.

Указанные физико-химические характеристики означают, что удельная площадь поверхности аморфного Летермовира, полученного в соответствии с настоящим изобретением, равна не менее $1 \text{ м}^2/\text{г}$, если удельную площадь поверхности (SSA) выделенного Летермовира, определяют по методике Брунауэра-Эммета-Теллера с использованием следующих типичных условий:

Принцип: адсорбция азота при 77 К; методика Брунауэра, Эммета и Теллера (ВЕТ)

Методика: объемная методика (method II) в соответствии с USP (Фармакопея США) <846>

Прибор: Tristar 3000/VacPrep 061 (Micromeritics)

Масса образца: примерно 1,5-2,5 г

Приготовление образца: дегазирование в вакууме при 40°C в течение 2 ч (конечный вакуум < 2,7

Па)

Диапазон давления p/p_0 : 0,05-0,15 (3 экспериментальных значения).

Указанные физико-химические характеристики также означают, что среднее значение распределения частиц по размерам (PSD) составляет не более 10 мкм, если распределение частиц по размеру для выделенного Летермовира, предлагаемого в настоящем изобретении, определяют с использованием следующих типичных условий:

Устройство: Mastersizer 2000 с использованием сухой дисперсии

Методика: по Фраунгоферу; отвешиваемое количество: 0,3-0,4 г

Продолжительность измерения: 20 с

Фоновое время: 6 с

Предельные значения снижения чувствительности: от 0,5 до 6%

Ячейка для образца: микрообъем; частое сито с шарами

Скорость загрузки: 45-55%

Диспергирующее давление: 2,5 бар.

Необходимо провести четыре независимых исследования и усреднить результаты.

Указанные физико-химические характеристики также означают, что Летермовир, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит фармацевтически приемлемое количество токсичных примесей, а именно:

i) содержание примеси мезитилоксида составляет ≤ 31 част./млн, если его определяют с помощью статической газовой хроматографии по методике анализа свободного пространства над продуктом так, как это подробно описано в приведенном ниже конкретном (12) варианте осуществления, и/или

ii) содержание примеси 3-метоксианилина составляет < 20 част./млн, предпочтительно < 15 част./млн, более предпочтительно < 10 част./млн, еще более предпочтительно < 5 част./млн, наиболее предпочтительно < 1,5 част./млн, если его определяют с помощью газовой хроматографии при следующих условиях проведения эксперимента:

Прибор	газовый хроматограф, например, Agilent 6890
Колонка	DB-1, длина 60 м, внутренний диаметр 0,25 мм, толщина пленки 1 мкм
Газ-носитель, скорость потока	азот, 1,7 мл/мин, постоянная скорость потока
Коэффициент деления пробы	1:5
Температура инжектора	150°C
Температурная программа печи	
Начальная температура	70°C
Время выдерживания	5 мин
1. Скорость нагревания	8 К/мин
1. Конечная температура	120°C
Время выдерживания	22 мин
2. Скорость нагревания	25 К/мин
2. Конечная температура	300°C
Время выдерживания	2 мин
Продолжительность анализа	42,45 мин
Инжектируемый объем	5 мкл
FID (пламенный ионизационный детектор):	
Температура	300°C
Горючие газы	водород: 40 мл/мин; воздух: 450 мл/мин
Подпиточный газ (N ₂)	25 мл/мин
Продувка	
Газ-носитель, скорость потока	азот: 2,5 мл/мин, постоянная скорость потока
Коэффициент деления пробы	1:5
Температура инжектора	300°C
Температурная программа печи	
Начальная температура	300°C
Время выдерживания	15 мин
Продолжительность анализа	15 мин
Инжектируемый объем	5 мкл

Специалист в данной области техники понимает, что удельная площадь поверхности порошкообразного вещества, такого как аморфный Летермовир, увеличивается с уменьшением размера частиц. Соответственно увеличивается площадь активного фармацевтического ингредиента - Летермовира, что улучшает профиль его растворения и всасывания при пероральном введении в виде твердых дозированных пероральных форм.

Согласно настоящему изобретению неожиданно установлено, что с помощью вышеописанного способа выделения можно получить порошкообразный аморфный Летермовир, обладающий средним значением распределения частиц по размерам, составляющим не более 10 мкм, и/или удельной площадью поверхности, равной не менее 1 м²/г. Кроме того, аморфный Летермовир, полученный способом, предлагаемым в настоящем изобретении, обладает высокой чистотой, что делает его фармацевтически приемлемым и готовым к включению в твердые дозированные формы для перорального введения.

Авторы настоящего изобретения разработали галеновые препараты, содержащие выделенный Летермовир в аморфном состоянии, в которых он поддерживается в аморфном состоянии без влияния на его фармацевтическую активность и характеристики растворения.

Также авторы настоящего изобретения неожиданно разработали химически стабильные галеновые препараты, содержащие аморфный Летермовир, в которых обеспечивается степень растворения аморфного Летермовира, содержащегося в полученном путем гранулирования препарате, составляющая > 50% не позже, чем через 30 мин.

Кроме того, авторы настоящего изобретения неожиданно разработали твердые фармацевтические препараты, содержащие аморфный Летермовир, в которых обеспечивается абсолютная биологическая доступность (F), составляющая от 30 до 95%, предпочтительно от 50 до 95%, более предпочтительно от 60 до 95%.

Таким образом, в настоящем изобретении объединены преимущества использования Летермовира, находящегося в метастабильном аморфном состоянии, т.е. обладающего улучшенными характеристиками растворения, с преимуществами соответствующих галеновых препаратов, обеспечивающих его поддержание в аморфном состоянии, чтобы таким образом получить перорально вводимые твердые дозированные формы, такие как таблетки или капсулы. Кроме того, в настоящем изобретении используют ли-

пофильность Летермовира в аморфном состоянии, чтобы получить содержащие Летермовир твердые фармацевтические препараты, в которых обеспечивается абсолютная биологическая доступность (F) аморфного API-Летермовира, содержащегося в полученном путем гранулирования препарате, составляющая > 30%, предпочтительно > 40%, более предпочтительно > 50%, еще более предпочтительно > 70%, еще более предпочтительно > 80% и наиболее предпочтительно > 90%.

Как известно специалисту в данной области техники, кроме улучшения характеристик растворения, липофильность Летермовира в аморфном состоянии, которая сохраняется с помощью способов выделения и способов обработки, предлагаемых в настоящем изобретении, также улучшает характеристики биологической доступности аморфного API-Летермовира.

Кроме того, общеизвестно, что аморфное состояние является метастабильным состоянием и это приводит к возникновению термодинамической движущей силы кристаллизации. В случаях, когда являющееся преимущественно кристаллическим лекарственное средство переводят в аморфное состояние с целью улучшения растворимости и характеристик растворения, обычно получают, например, твердую дисперсию (или проводят экструзию расплава) указанного лекарственного средства с использованием фармацевтически приемлемых полимеров, чтобы стабилизировать комплекс лекарственное средство-полимер и предотвратить кристаллизацию.

Благодаря вышеописанному способу выделения, обладающие длительной стабильностью твердые фармацевтические препараты, содержащие аморфный Летермовир, получены без его обработки путем получения твердой дисперсии или проведения экструзии расплава. В этой связи специалист в данной области техники знает, что выделение аморфного Летермовира, обладающего высоким качеством, является непростой задачей.

Выделение Летермовира с использованием вальцовой сушилки

Авторы настоящего изобретения установили, что способ сушки в вальцовой сушилке является подходящим для выделения Летермовира.

Такой способ начинают следующим образом:

используют раствор Летермовира в ацетоне, нанесенный в виде очень тонкой пленки на нагретый вращающийся барабан (40-60°C, предпочтительно 60°C), который помещают в вакуумную камеру, давление в которой равно примерно 200 мбар,

затем Летермовир удаляют с барабана с использованием скребка.

В этом способе существуют ограничения на рабочую емкость и он обеспечивает получение Летермовира в аморфном состоянии, который необходимо подвергнуть

заключительной процедуре сушки, чтобы содержание остаточных растворителей удовлетворяло требованиям ICH (Международная конференция по гармонизации).

Выделение Летермовира путем осаждения из ацетонитрила или ацетона путем добавления к избытку воды

Кроме того, авторы настоящего изобретения установили, что Летермовир можно выделить в аморфном состоянии, если его осаждают из ацетонитрила или ацетона путем добавления к избытку воды.

Такой способ осаждения, предназначенный для выделения аморфного Летермовира, проводят из смешивающихся с водой растворителей, ацетонитрила или ацетона, путем проводимого при перемешивании добавления к избытку воды. Затем проводят выделение фильтрованием или центрифугированием. Затем необязательно проводят стадию сушки в вакууме.

В соответствии с изложенным выше авторы настоящего изобретения установили, что осаждение, фильтрование и сушка в вакууме при повышенной температуре 40-80°C являются подходящими для выделения аморфного Летермовира, обладающего превосходной чистотой и подходящими физико-химическими характеристиками, в частности, распределением частиц по размерам и удельной площадью поверхности, что затем позволяет включить его в таблетку.

Влияние растворителей на выделение Летермовира

Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что выделение Летермовира обычно происходит зависимым от растворителя образом и поэтому для получения Летермовира в чистом виде и химически стабильном аморфном состоянии необходимы конкретные и подходящие растворители.

При химических исследованиях и подборе оптимальных условий для получения аморфного Летермовира, обладающего фармацевтической чистотой, изучали следующие смешивающиеся с водой растворители: этанол, тетрагидрофуран (THF), метилэтилкетон (МЕК, 2-бутанон), метанол и ацетонитрил.

Авторы настоящего изобретения установили, что этанол, THF и МЕК не являются подходящими для использования в качестве растворителей для получения аморфного Летермовира, обладающего фармацевтической чистотой, или вследствие недостаточного качества продукта (примеси, остаточные растворители), или вследствие процедуры осаждения и самого осаждения.

Поэтому этанол, THF и МЕК предпочтительно не использовали для осаждения, а осаждение Летермовира проводили из органического раствора, предпочтительно из раствора в ацетоне.

Авторы настоящего изобретения установили, что метанол является неподходящим для выделения Летермовира и получения аморфного API, обладающего фармацевтической чистотой, поскольку при ис-

пользовании жестких условий могут протекать возможные побочные реакции, такие как переэтерификация, что налагает ограничения на проведение такого способа выделения в промышленном масштабе.

В отличие от этого, авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что только ацетонитрил и ацетон обеспечивают достаточное осаждение и получение Летермовира в аморфном состоянии при фармацевтической чистоте. Полученный таким образом Летермовир обладает достаточной чистотой при достаточном выходе, а также подходящими физико-химическими характеристиками и, таким образом, его можно непосредственно использовать для приготовления галеновых препаратов, которые можно применять для изготовления перорально вводимых таблеток/капсул путем гранулирования.

Поэтому ацетонитрил и ацетон согласно настоящему изобретению являются предпочтительными смешивающимися с водой растворителями, используемыми для осаждения аморфного Летермовира. Принимая во внимание требования к предельным содержаниям остаточных растворителей, приведенные в действующем руководстве ICH, ацетон является даже более предпочтительным, поскольку он является растворителем, обладающим низкой токсичностью.

Таким образом, ацетон является наиболее предпочтительным органическим растворителем, используемым для осаждения аморфного Летермовира.

Кроме того, остаточные растворители (ацетонитрил, ацетон, вода) можно эффективно удалить в вакууме при повышенной температуре (40-80°C) без ухудшения чистоты или изменения физико-химических характеристик, таких как аморфное состояние, распределение частиц по размерам и удельная площадь поверхности.

В выделенном аморфном Летермовире содержание ацетона составляет менее 5000 част./млн (соответствует рекомендациям руководства ICH) и содержание воды составляет < 2% (внутреннее предельное значение).

Изготовление таблеток/капсул

Описаны способы обработки, основанные на сухом гранулировании и мокром гранулировании (также известных, как гранулирование при большом сдвиговом усилии или при распылении сверху), с получением таблеток/капсул с пленочным покрытием IR, содержащих выделенный Летермовир в аморфном состоянии при разных дозах. Кроме того, авторы настоящего изобретения разработали способы сухого гранулирования, предназначенные для получения таблеток с пленочным покрытием IR, содержащих выделенный Летермовир в аморфном состоянии при разных дозах.

Способ сухого гранулирования можно провести с использованием таблетующего пресса (агрегирование) или с использованием вальцового пресса.

Поэтому предоставлены полученные путем сухого гранулирования препараты, содержащие выделенный Летермовир в аморфном состоянии, которые можно получить с использованием таблетующего пресса или с использованием вальцового пресса.

Другим основным затруднением, возникающим при использовании Летермовира, выделенного в форме аморфного API, который необходимо дополнительно обработать путем гранулирования, является сама процедура сушки.

В случае, если поверхность аморфного средства-Летермовира высыхает, то образуется окружающий слой, который мешает последующей сушке. Такое поведение аморфного API, предназначенного для фармацевтических препаратов для перорального введения, не позволяет применять обычные методики сушки, используемые в фармацевтической промышленности, и, кроме того, налагает неизбежные ограничения на производство в промышленном масштабе.

Для проведения сухого и мокрого гранулирования Летермовира в аморфном состоянии в качестве связующих используют полимеры, которые являются гидрофильными по своей природе и, таким образом, оказывают благоприятное воздействие на характеристики растворения Летермовира, поскольку он является гидрофобным, но липофильным твердым веществом.

Поэтому полимеры, выбранные из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу (также известную, как гипромеллоза или НРМС), повидон (также известный, как поливинилпирролидон, поливидон или PVP), крахмал (включая предварительно желатинизованный крахмал), но не ограничивающиеся только ими, используют в качестве связующих в полученных путем гранулирования препаратах, предлагаемых в настоящем изобретении.

Способ гранулирования/мокрое и сухое гранулирование

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что в случае мокрого гранулирования после смешивания твердого вещества - аморфного Летермовира с этанолом полученный продукт являлся чрезвычайно влажным и результаты не являлись воспроизводимыми, независимо от содержания этанола.

Поэтому спирты, в частности, метанол и этанол, не использовали в качестве технологических добавок для проведения мокрого гранулирования Летермовира в аморфном состоянии.

Поэтому ацетон не использовали в качестве технологической добавки для проведения мокрого гранулирования Летермовира в аморфном состоянии.

Таким образом, предпочтительно смеси этанола и ацетона также не использовали в качестве технологических добавок для проведения мокрого гранулирования Летермовира в аморфном состоянии.

Для преодоления указанных выше затруднений, авторы настоящего изобретения обнаружили, что замена органических растворителей очищенной водой приводит к тому, что получают улучшенную технологическую добавку для проведения мокрого гранулирования выделенного аморфного Летермовира.

Таким образом, очищенная вода является технологической добавкой, подходящей для проведения мокрого гранулирования Летермовира в аморфном состоянии.

Авторы настоящего изобретения также обнаружили, что аморфный Летермовир, выделенный путем сушки в вальцовой сушилке, можно обработать путем мокрого гранулирования.

Однако с технической точки зрения сухое гранулирование выделенного аморфного Летермовира является предпочтительным, поскольку не требуется дополнительной сушки, которая также может оказать влияние на физико-химические характеристики и стабильность Летермовира.

Поэтому API-Летермовир в аморфном состоянии, полученный путем осаждения, является предпочтительным для проведения последующей обработки, предлагаемой в настоящем изобретении.

В частности, авторы настоящего изобретения обнаружили, что осажденный Летермовир обладает благоприятными характеристиками для получения содержащих его однородных смесей во время проведения процедуры сушки и последующего прессования при изготовлении таблеток.

Поэтому полученные путем сухого гранулирования фармацевтические препараты содержат осажденный Летермовир.

Галеновые препараты, содержащие высушенный в вальцовой сушилке и осажденный Летермовир

Специалисту в данной области техники известно, что сам способ выделения аморфных соединений оказывает влияние на последующие характеристики таблетирования во время изготовления.

В приведенном ниже описании некоторые параметры могут немного отличаться от параметров твердых фармацевтических препаратов, описанных в настоящем изобретении. Однако специалисту в данной области техники известны такие отличия. Таким образом, специалист в данной области техники понимает, что приведенные ниже объекты являются лишь предпочтительными объектами; однако настоящее изобретение не должно ограничиваться такими конкретными объектами.

В дополнение к выделенному Летермовиру, который находится в аморфном состоянии, твердые фармацевтические препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат один или большее количество фармацевтически приемлемых ингредиентов, называемых инертными наполнителями. Обычные инертные наполнители включают, в частности, наполнители, разбавители, связующие, смазывающие вещества, агенты, придающие скользкость, разрыхлители, растворители, пленкообразователи, пластификаторы, пигменты и антиоксиданты. Все инертные наполнители, являющиеся частью настоящего изобретения, представляют собой вещества синтетического или растительного происхождения, они не получены из организмов животных или людей.

Все перечисленные инертные наполнители, которые можно использовать для приготовления предлагаемых в настоящем изобретении твердых фармацевтических препаратов, содержащих аморфный API-Летермовир, хорошо известны и широко применяются для изготовления фармацевтических дозированных форм (например, прессованных таблеток или капсул) с использованием обычных фармацевтических методов, включая гранулирование и прессование.

Твердые фармацевтические препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат один или большее количество инертных наполнителей, выбранных из группы, включающей микрокристаллическую целлюлозу, коповидон, натриевую соль кроскармеллозы, коллоидный безводный диоксид кремния, стеарат магния, повидон (также известный, как поливинилпирролидон, повидон или PVP), лактозу, сахарозу, маннит, крахмал (включая предварительно желатинизованный крахмал), тальк, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (также известную, как гипромеллоза или HPMC), натриевую соль гликолята крахмала, дигидрат гидрофосфата кальция (также известный, как гидрофосфат кальция), триэтилцитрат, метакриловую кислоту - метилметакрилатные сополимеры, поливиниловый спирт, стеарат магния, макрогол, привитой сополимер поли(винилового спирта), поливинилацетат, сополимеры метакриловая кислота/этилакрилат, или их комбинацию.

Предпочтительно, твердые фармацевтические препараты содержат в качестве API Летермовир в аморфном состоянии в количестве от 20,0 до 70,0% (мас./мас.), повидон в количестве от 1,0 до 30,0% (мас./мас.), натриевую соль кроскармеллозы в количестве от 1,0 до 30,0% (мас./мас.), микрокристаллическую целлюлозу в количестве от 10,0 до 90,0% (мас./мас.), коллоидный безводный диоксид кремния в количестве от 0,1 до 10,0% (мас./мас.), и стеарат магния в количестве от 0,01 до 10,0% (мас./мас.).

Особенно предпочтительно, твердые фармацевтические препараты содержат в качестве API Летермовир в аморфном состоянии в количестве от 30,0 до 50,0% (мас./мас.), повидон в количестве от 2,0 до 10,0% (мас./мас.), натриевую соль кроскармеллозы в количестве от 2,0 до 10,0% (мас./мас.), микрокристаллическую целлюлозу в количестве от 20,0 до 70,0% (мас./мас.), коллоидный безводный диоксид кремния в количестве от 0,5 до 5,0% (мас./мас.), и стеарат магния в количестве от 0,1 до 5,0% (мас./мас.).

Кроме того, твердые фармацевтические препараты, содержащие Летермовир в аморфном состоянии, можно получить путем гранулирования, предпочтительно путем мокрого гранулирования.

Также твердые фармацевтические препараты, содержащие Летермовир в аморфном состоянии,

можно получить путем вальцового уплотнения/сухого гранулирования.

Твердые фармацевтические препараты, содержащие Летермовир в аморфном состоянии, можно получить и путем прямого прессования.

Осажденный аморфный Летермовир, обработанный путем сухого гранулирования, является предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения.

В частности, авторы настоящего изобретения обнаружили, что можно проводить гранулирование с использованием раствора очищенной вода/повидон.

Соответствующие результаты исследования растворения показали, что степень растворения Летермовира составляет > 50% не позже, чем через 30 мин.

Поэтому твердый фармацевтический препарат, содержащий Летермовир в аморфном состоянии, может быть получен путем сушки в вальцовой сушилке и дополнительно обработан смесью очищенной вода/повидон, используемой в качестве технологической добавки для проведения мокрого гранулирования, характеризующийся степенью растворения, составляющей >50% не позже, чем через 30 мин, предпочтительно >60% не позже, чем через 30 мин, более предпочтительно >70% не позже, чем через 30 мин, еще более предпочтительно >80% не позже, чем через 30 мин, наиболее предпочтительно >90% не позже, чем через 30 мин.

Твердый фармацевтический препарат, содержащий Летермовир в аморфном состоянии, может быть получен и путем осаждения и дополнительно обработан смесью очищенной вода/повидон, используемой в качестве технологической добавки для проведения мокрого гранулирования, характеризующийся степенью растворения, составляющей >50% не позже, чем через 30 мин, предпочтительно >60% не позже, чем через 30 мин, более предпочтительно >70% не позже, чем через 30 мин, еще более предпочтительно >80% не позже, чем через 30 мин, наиболее предпочтительно >90% не позже, чем через 30 мин.

Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что растворение твердых фармацевтических препаратов, содержащих осажденный Летермовир в аморфном состоянии, который дополнительно обработан путем сухого гранулирования, улучшается при добавлении разрыхлителей.

В частности, увеличение количества натриевой соли кроскармеллозы, используемой в качестве разрыхлителя, от обычного количества, равного 3%, до 5% улучшает растворение аморфного Летермовира, содержащегося в экспериментальном препарате в форме таблетки для перорального введения и, таким образом, обеспечивает степень растворения, составляющую >50% не позже, чем через 30 мин, предпочтительно >60% не позже, чем через 30 мин, более предпочтительно >70% не позже, чем через 30 мин, еще более предпочтительно >80% не позже, чем через 30 мин, наиболее предпочтительно >90% не позже, чем через 30 мин.

Таким образом, твердые фармацевтические препараты, содержащие аморфный Летермовир, которые содержат натриевую соль кроскармеллозы в количестве не менее 4%, предпочтительно не менее 5% в пересчете на твердый фармацевтический препарат, характеризуются степенью растворения, составляющей >50% не позже, чем через 30 мин, предпочтительно >60% не позже, чем через 30 мин, более предпочтительно >70% не позже, чем через 30 мин, еще более предпочтительно >80% не позже, чем через 30 мин, наиболее предпочтительно >90% не позже, чем через 30 мин.

Соответственно, для обеспечения соответствующих характеристик галеновых препаратов, известных специалисту в данной области техники, количество микрокристаллической целлюлозы, используемой в качестве наполнителя/связующего, необходимо уменьшить так, чтобы скомпенсировать увеличение количества натриевой соли кроскармеллозы.

Твердые фармацевтические препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат Летермовир в аморфном состоянии в количестве не менее 5%, предпочтительно не менее 15%, более предпочтительно не менее 30%, еще более предпочтительно не менее 40%.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что обычно аморфный Летермовир, выделенный путем сушки в вальцовой сушилке, является более подходящим для обработки путем мокрого гранулирования, а аморфный Летермовир, выделенный путем осаждения, является более подходящим для обработки путем сухого гранулирования.

Выделенный аморфный Летермовир содержится в твердых фармацевтических препаратах для перорального введения в количестве от 20 до 500 мг, предпочтительно в количестве от 120 до 280 мг, наиболее предпочтительно в количестве 240 или более 240 мг.

Кроме того, выделенный аморфный Летермовир содержится в твердых фармацевтических препаратах для перорального введения в количестве от 20 до 400 мг, предпочтительно в количестве от 120 до 280 мг, наиболее предпочтительно в количестве 240 или более 240 мг.

Таблетки с пленочным покрытием, содержащие аморфный Летермовир при разных дозах, содержат 5 или 20 мг, или 30 мг, или 60 мг, или 120 мг, или 240 мг Летермовира, или > 240 мг Летермовира. Указанные отдельные значения доз не следует считать ограничивающими значениями доз. Любая другая доза, которую разумно вводить субъекту, также входит в объем настоящего изобретения.

Методика исследования растворения

Во всем настоящем описании соответствующие результаты исследования растворения получены на основании исследования растворения с использованием метода Ph.Eur. 2.9.3, Apparatus 2, при скорости вращения лопастей, равной 50 об/мин, при $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в 1000 мл среды 0,1 н. раствора HCl/0,2% раствора лаурилсульфата натрия, и исследования с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой через промежутки времени, равные 15, 30 и 45 мин, следующим образом:

Условия проведения ВЭЖХ:

Колонка:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 мм×4,0 мм, 10 мкм
Длина волны детектирования:	256 нм
Приблизительная продолжительность эксперимента:	4 мин
Приблизительное время удерживания:	1,3 мин
Температура колонки:	40°C
Инжектируемый объем	20 мкл
Скорость потока:	1,5 мл/мин
Подвижная фаза:	буфер с pH 4,0/ацетонитрил; 55/45 об./об.

Длительная стабильность

Описаны галеновые препараты для перорального введения, обладающие длительной стабильностью содержащие аморфный Летермовир. Включенный в галеновые препараты осажденный аморфный Летермовир обладает физической и химической стабильностью при хранении при 25°C и относительной влажности, равной 60%, в течение по меньшей мере 36 месяцев.

Поэтому аморфный Летермовир, включенный в галеновые препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, обладает физической и химической стабильностью при хранении в течение по меньшей мере 36 месяцев при 25°C и относительной влажности, равной 60%.

Пероральное введение, предназначенное для применения в способах лечения вирусных инфекций

Предлагаемые в настоящем изобретении галеновые препараты, содержащие аморфный Летермовир, предназначены для приготовления лекарственных средств для перорального введения субъекту, предназначенных для профилактики или лечения вирусных инфекций. Конкретные показания для применения предлагаемых в настоящем изобретении твердых фармацевтических препаратов, содержащих аморфный API-Летермовир, выбраны из группы, включающей инфекции HCMV у субъекта, предпочтительно инфекции HCMV у субъекта, страдающего синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), вызванный HCMV пневмонит, вызванный HCMV энцефалит, а также желудочно-кишечную и системную инфекцию HCMV, инфекции HCMV у новорожденных и детей, острую инфекцию HCMV у беременных женщин, инфекцию HCMV у страдающих раком пациентов с ослабленным иммунитетом, у страдающих раком пациентов, инфицированных HCMV, для подавления опосредуемого HCMV прогрессирования опухоли (см. J. Cinatl, et al, FEMS Microbiology Reviews 2004, 28, 59-77).

Предлагаемые в настоящем изобретении галеновые препараты, содержащие аморфный API-Летермовир, предназначены для приготовления лекарственных средств для перорального введения субъекту, предназначенных для профилактики или лечения заболеваний, вызванных вирусами семейства Herpesviridae.

Предлагаемые в настоящем изобретении галеновые препараты, содержащие аморфный API-Летермовир, предназначены для применения в комбинации с другими противовирусными активными ингредиентами, такими как Валганцикловир, Ганцикловир, Валацикловир, Ацикловир, Фоскарнет, Цидофовир и их производные, в способе лечения вирусных инфекций, предпочтительно инфекций HCMV.

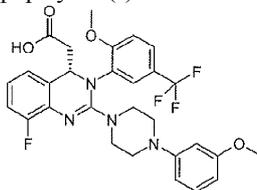
Предлагаемые в настоящем изобретении галеновые препараты, содержащие аморфный API-Летермовир, предназначены для профилактики или лечения вирусных инфекций. Конкретные показания для указанного применения предлагаемых в настоящем изобретении твердых фармацевтических препаратов, содержащих аморфный API-Летермовир, выбраны из группы, включающей инфекции HCMV у субъекта, предпочтительно инфекции HCMV у субъекта, страдающего СПИДом, вызванный HCMV пневмонит, вызванный HCMV энцефалит, а также желудочно-кишечную и системную инфекцию HCMV, инфекции HCMV у новорожденных и детей, острую инфекцию HCMV у беременных женщин, инфекцию HCMV у страдающих раком пациентов с ослабленным иммунитетом, у страдающих раком пациентов, инфицированных HCMV, для подавления опосредуемого HCMV прогрессирования опухоли (см. J. Cinatl, et al., FEMS Microbiology Reviews 2004, 28, 59-77).

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является применение предлагаемых в настоящем изобретении галеновых препаратов, содержащих аморфный API-Летермовир, для профилак-

тики или лечения заболеваний, вызванных вирусами семейства Herpesviridae.

В контексте приведенного выше описания особенно предпочтительные варианты настоящего изобретения определены с помощью приведенных ниже пронумерованных по порядку и взаимосвязанных вариантов осуществления:

(1) Порошкообразный Летермовир формулы (I)



Формула (I),

который находится в аморфном состоянии и является подходящим для применения в твердых дозированных формах для перорального введения, где указанный Летермовир отличается тем, что:

i) по данным исследования удельной площади поверхности по методике ВЕТ (Брунауэра-Эммета-Теллера) он обладает удельной площадью поверхности, равной не менее $1 \text{ м}^2/\text{г}$, и/или

ii) по данным исследования распределения частиц по размерам он обладает средним значением распределения частиц по размерам, составляющим не более 10 мкм,

который получают способом осаждения, включающим приготовление раствора летермовира в смешивающихся с водой растворителях, выбранных из ацетона или ацетонитрила, и осаждение указанного летермовира из раствора при перемешивании в избытке воды, использующейся в качестве антирастворителя, с последующим фильтрованием или центрифугированием для получения указанного порошкообразного аморфного Летермовира.

(2) Твердый фармацевтический препарат для перорального введения, содержащий порошкообразный Летермовир в аморфном состоянии и один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей.

(3) Твердый фармацевтический препарат согласно варианту осуществления (2), который является эффективным для обеспечения абсолютной биологической доступности Летермовира $70 \pm 30\%$, если его вводят перорально в составе указанного препарата, содержащего не менее 5 мг Летермовира в аморфном состоянии.

(4) Твердый фармацевтический препарат согласно варианту осуществления (3), который является эффективным для обеспечения абсолютной биологической доступности Летермовира $70 \pm 30\%$, если его вводят перорально в составе указанного препарата, содержащего ≥ 240 мг Летермовира в аморфном состоянии.

(5) Твердый фармацевтический препарат согласно варианту осуществления (3) или (4), дополнительно содержащий повидон, натриевую соль кроскармеллозы, микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный безводный диоксид кремния и стеарат магния.

(6) Твердый фармацевтический препарат согласно варианту осуществления (5), в котором указанный Летермовир в аморфном состоянии содержится в количестве от 30,0 до 50,0% (мас./мас.), указанный повидон содержится в количестве от 2,0 до 10,0% (мас./мас.), указанная натриевая соль кроскармеллозы содержится в количестве от 2,0 до 10,0% (мас./мас.), указанная микрокристаллическая целлюлоза содержится в количестве от 20,0 до 70,0% (мас./мас.), указанный коллоидный безводный диоксид кремния содержится в количестве от 0,5 до 5,0% (мас./мас.) и указанный стеарат магния содержится в количестве от 0,1 до 5,0% (мас./мас.).

(7) Твердый фармацевтический препарат согласно варианту осуществления (5) или (6), содержащий в качестве разрыхлителя натриевую соль кроскармеллозы в количестве не менее 4,0% (мас./мас.).

(8) Твердый фармацевтический препарат согласно варианту осуществления (7), содержащий в качестве разрыхлителя натриевую соль кроскармеллозы в количестве не менее 5,0% (мас./мас.).

(9) Твердый фармацевтический препарат согласно любому из вариантов осуществления (2)-(8), где раствор аргинина, в частности раствор L-аргинина, не содержится в указанном фармацевтическом препарате.

(10) Твердый фармацевтический препарат согласно любому из вариантов осуществления (2)-(9), в котором Летермовир в аморфном состоянии содержится при дозе 5 или 20 мг, или 30 мг, или 60 мг, или 120 мг, или 240 мг, или > 240 мг.

(11) Твердый фармацевтический препарат согласно любому из вариантов осуществления (2)-(10), в котором Летермовир в аморфном состоянии характеризуется степенью растворения $> 50\%$ не позже, чем через 30 мин, предпочтительно $> 60\%$ не позже, чем через 30 мин, более предпочтительно $> 70\%$ не позже, чем через 30 мин, еще более предпочтительно $> 80\%$ не позже, чем через 30 мин, наиболее предпочтительно $> 90\%$ не позже, чем через 30 мин,

если растворение Летермовира в аморфном состоянии исследуют с использованием метода Ph.Eur.

2.9.3, Apparatus 2, при скорости вращения лопастей, равной 50 об/мин, при $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в 1000 мл среды 0,1 н. раствора HCl/0,2% раствора лаурилсульфата натрия, и исследования с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой в течение 30 мин, проводимого следующим образом.

Условия проведения ВЭЖХ:

Колонка:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 мм×4,0 мм, 10 мкм
Длина волны детектирования:	256 нм
Приблизительная продолжительность эксперимента:	4 мин
Приблизительное время удерживания:	1,3 мин
Температура колонки:	40°C
Инъектируемый объем	20 мкл
Скорость потока:	1,5 мл/мин
Подвижная фаза:	буфер с pH 4,0/ацетонитрил; 55/45 об./об.

(12) Твердый фармацевтический препарат согласно любому из вариантов осуществления (2)-(11), где указанный твердый фармацевтический препарат является препаратом немедленного высвобождения, отличающимся тем, что не менее 85% Летермовира в аморфном состоянии растворяется не позже, чем через 30 мин при использовании USP Apparatus I при 100 об/мин или USP Apparatus II при 50 об/мин в каждой из указанных ниже сред объемом 900 мл или менее:

- (1) кислая среда, такая как не содержащий ферменты искусственный желудочный сок USP;
- (2) буфер, обладающий значением pH, равным 4,5; и
- (3) буфер, обладающий значением pH, равным 6,8, или не содержащий ферменты искусственный желудочный сок USP.

(13) Твердый фармацевтический препарат согласно любому из вариантов осуществления (2)-(12), в котором указанный Летермовир в аморфном состоянии обладает химической стабильностью в течение по меньшей мере 36 месяцев при хранении при комнатной температуре (25°C) и относительной влажности (60%), если ее определяют с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием градиентного режима следующим образом:

Условия проведения ВЭЖХ:

Колонка:	Intertsil ODS III, 5 мкм, или эквивалентная
Растворитель:	ацетонитрил/0,1 н. раствор HCl; 3+7 (об./об.)
Элюент:	А: вода, pH 2,40; В: ацетонитрил
Длина волны детектирования:	235 нм
Температура колонки:	40°C
Инъектируемый объем:	15 мкл
Скорость потока:	1,0 мл/мин
Продолжительность эксперимента:	30 мин

(14) Твердый фармацевтический препарат согласно любому из вариантов осуществления (2)-(13), предназначенный для применения для профилактики или лечения заболеваний, связанных с вирусами семейства *Herpesviridae*, предпочтительно связанных с цитомегаловирусом (CMV), еще более предпочтительно связанных с цитомегаловирусом человека (HCMV).

(15) Твердый фармацевтический препарат согласно варианту осуществления (14), предназначенный для применения для профилактики или лечения заболеваний, выбранных из группы, включающей инфекции HCMV у субъекта, предпочтительно инфекции HCMV у субъекта, страдающего СПИДом, вызванный HCMV пневмонит, вызванный HCMV энцефалит, а также желудочно-кишечную и системную инфекцию HCMV, инфекции HCMV у новорожденных и детей, острую инфекцию HCMV у беременных женщин, инфекцию HCMV у страдающих раком пациентов с ослабленным иммунитетом, у страдающих раком пациентов, инфицированных HCMV, для подавления опосредуемого HCMV прогрессирования опухоли.

Летермовир в аморфном состоянии согласно настоящему изобретению также обладает длительной стабильностью, которая выражается в том, что при отсутствии проведения обработки путем получения твердой дисперсии или экструзии расплава он сохраняется в аморфном состоянии в течение по меньшей мере 36 месяцев при хранении при 25°C и относительной влажности, равной 60%.

В контексте настоящего изобретения "летучие растворители" выбраны из группы, включающей метанол, этанол, ацетонитрил, дихлорметан и МТВЕ.

В контексте настоящего изобретения "антирастворителем" является вода.

В контексте настоящего изобретения "органический растворитель" выбран из группы, включающей ацетонитрил и ацетон.

Определения

В контексте настоящего изобретения термин "аморфный" при использовании в отношении твердого Летермовира означает такую характеристику, что в расположении соседних молекулярных звеньев отсутствует дальний порядок, тогда как его кристаллические аналоги обладают строго определенным дальним порядком. Таким образом, аморфный Летермовир обладает двумя характеристиками; а) механические, термические, электрические и химические характеристики Летермовира не зависят от направления проведения исследования вещества (изотропность), и б) при повышении температуры Летермовир размягчается и переходит в жидкое состояния лишь постепенно, это означает, что вещество в аморфном состоянии не обладает точным значением температуры плавления.

Соответственно, Летермовир находится в аморфном состоянии, если он не обладает обнаруживаемым содержанием кристаллической части/сигналом при его исследовании с использованием соответствующей кристаллографической методики.

Соответственно, во всем настоящем описании в контексте настоящего изобретения выражения "аморфный", "аморфная форма", "аморфное состояние" означают материал, в котором с использованием стандартных методик XRPD не обнаруживаются признаки кристалличности, соответствующей превышению предела обнаружения, равного 2%, и, таким образом, он не обладает обнаруживаемым содержанием кристаллической части/сигналом при его исследовании с использованием соответствующей кристаллографической методики. Для определения доли кристаллической части материала, предлагаемого в настоящем изобретении, обычно используют порошковую рентгенографию (XRPD). Ниже описаны три типичные методики анализа, но они не являются ограничивающими:

а) Образец готовят на вращающемся держателе для образца, обладающем эффективной площадью поверхности, равной 1,9 мм (диаметр). Порошковые рентгенограммы снимают с использованием порошкового дифрактометра Bruker D8 Advance, снабженного детектором LynxEye PSD и Ni β -фильтром, с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, работающего при 40 кВ и 30 мА. Измерения проводят с шагом $0,06^\circ$ с длительностью шага, равной 0,5 с.

б) Используют порошковый дифрактометр Siemens D5000, снабженный вторичным графитовым монохроматором, с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, работающий при 40 кВ и 30 мА. Эффективная площадь поверхности составляет 6×10 мм. Измерения проводят с шагом $0,02^\circ$ с длительностью шага, равной 2 с.

в) Используют рентгеновскую трубку Seifert DX-Cu8*0,4-S, снабженную германиевым (111) монохроматором 616.2 и визуализирующим устройством - порошковой рентгеновской камерой Гинье G670, выпускающей фирмой Huber, с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, работающую при 40 кВ и 30 мА, в диапазоне сканирования $0^\circ < 2\Theta < 100^\circ$ и при ширине шага $\Delta(2\Theta) = 0,005^\circ$.

"Изотропность" характеристик также является особенностью вещества в поликристаллическом состоянии. Однако вещество в этом состоянии характеризуется строго определенной температурой плавления и этот факт позволяет отличить его от Летермовира в аморфном состоянии. Различия структур, соответствующих аморфному и кристаллическому состояниям, легко обнаружить на рентгенограммах, полученных, например, по описанным выше методикам XRPD. Монохроматические рентгеновские лучи рассеиваются на кристаллах и образуется дифрактограмма, содержащая отдельные пики, не характерные для аморфного состояния.

Как указано выше, характеристики аморфного Летермовира являются следствием отсутствия дальнего порядка. В отличие от этого, дальний порядок присутствует в кристаллах, которые обладают строгой периодичностью одного и того же структурного элемента, т.е. атома, группы атомов, молекулы и т.п., во всех направлениях на протяжении сотен и тысяч периодов. В то же время Летермовир в аморфном состоянии обладает ближним порядком.

В контексте настоящего изобретения "ближний порядок" означает регулярное расположение соседних частиц Летермовира, т.е. наблюдается порядок на расстояниях, сравнимых с размерами молекул, если исследование ядра Летермовира проводят с использованием градиента электрического поля на зонде. С увеличением расстояния этот порядок ухудшается и исчезает на расстоянии, равном 0,5-1 нм. Ближний порядок также характерен для жидкостей, но в случае жидкостей происходит частый обмен положений соседних частиц; однако этот обмен происходит реже с увеличением вязкости Летермовира. Вязкость Летермовира, предлагаемого в настоящем изобретении, можно определить с помощью вискозиметров и/или реометров, известных специалисту в данной области техники.

Выражения "цвиттерионный", "цвиттерионные характеристики" и "цвиттерион" в контексте настоящего изобретения при использовании в отношении API-Летермовира означают, что молекула Летермовира является нейтральной молекулой, обладающей положительным и отрицательным электрическим зарядом, находящимися в разных положениях одной и той же молекулы. Соответственно, API-Летермовир обладает зарядом, который меняется в зависимости от значения pH, если его измеряют в электрическом поле. Таким образом, Летермовир перемещается в электрическом поле и направление перемещения зависит от суммарного заряда, которым обладают молекулы. На суммарный заряд влияет значение pH. Летермовир обладает постоянным значением изоэлектрической точки (pI), которое являет-

ся значением рН, при котором количество катионов равно количеству анионов. В этой точке ($pI = 5,55$) суммарный электрический заряд Летермовира всегда равен нулю.

Термины "растворение", "характеристики растворения" означают явление или особенность твердого вещества, жидкости или газа образовывать раствор в растворителе. В случае растворения твердых веществ явление растворения можно объяснить, как распад кристаллической решетки на отдельные ионы, атомы или молекулы и их перенос в растворитель. Для полного растворения необходимо, чтобы полная свободная энергия являлась отрицательной.

Во всем настоящем описании выражение "достаточное растворение" при использовании в отношении аморфного Летермовира, предлагаемого в настоящем изобретении, означает степень растворения > 50% не позже, чем через 30 мин, предпочтительно степень растворения > 60% не позже, чем через 30 мин, более предпочтительно степень растворения > 70% не позже, чем через 30 мин, еще более предпочтительно степень растворения > 75% не позже, чем через 30 мин, еще более предпочтительно степень растворения > 80% не позже, чем через 30 мин, еще более предпочтительно степень растворения > 85% не позже, чем через 30 мин, наиболее предпочтительно степень растворения > 90% не позже, чем через 30 мин, если его растворение исследуют с использованием метода Ph.Eur.2.9.3, Apparatus 2, при скорости вращения лопастей, равной 50 об/мин, при $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в 1000 мл среды 0,1 н. раствора HCl/0,2% раствора лаурилсульфата натрия, и исследования с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой через промежутки времени, равные 15, 30 и 45 мин, следующим образом:

Условия проведения ВЭЖХ:

Колонка:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 мм×4,0 мм, 10 мкм
Длина волны детектирования:	256 нм
Приблизительная продолжительность эксперимента:	4 мин
Приблизительное время удерживания:	1,3 мин
Температура колонки:	40°C
Инъектируемый объем:	20 мкл
Скорость потока:	1,5 мл/мин
Подвижная фаза:	буфер с рН 4,0/ацетонитрил; 55/45 об./об.

В отличие от этого, "растворимость" является характеристикой способности твердого, жидкого или газообразного химического вещества растворяться в твердом, жидком или газообразном растворителе с образованием однородного раствора растворенного вещества в растворителе. Растворимость вещества существенным образом зависит от используемого растворителя, а также от температуры и давления. Степень растворимости вещества в конкретном растворителе определена, как концентрация насыщения, когда добавление большего количества растворяемого вещества не приводит к увеличению концентрации раствора. Растворимость не следует путать со способностью растворять или разжижать вещество, поскольку раствор может образовываться не только вследствие растворения, но и вследствие протекания химической реакции. Растворимость также не зависит от размера частиц и других кинетических факторов; через достаточное количество времени даже крупные частицы в конечном счете растворяются.

Термин "биологическая доступность" в общем случае означает подкатегорию всасывания и является долей Летермовира из вводимой дозы, которая попадает в системный кровоток, она является одной из главных фармакокинетических характеристик лекарственных средств. По определению при внутривенном введении лекарственного средства его биологическая доступность равна 100%. Однако, если лекарственное средство вводят другими путями (например, перорально), то его биологическая доступность обычно уменьшается (вследствие неполного всасывания и пресистемного метаболизма) или может быть разной для разных индивидуумов. Биологическая доступность является одной из существенных характеристик в фармакокинетике, биологическую доступность следует учитывать при расчете доз для внутривенных путей введения.

При использовании в отношении АРІ-аморфного Летермовира, предлагаемого в настоящем изобретении, выражение "достаточная биологическая доступность" означает, что аморфный Летермовир, содержащийся в твердых фармацевтических препаратах, предлагаемых в настоящем изобретении, обладает абсолютной биологической доступностью (F) от 30 до 95%, предпочтительно от 50 до 95%, более предпочтительно от 60 до 95%, если его вводят в виде дозированных форм для перорального введения. Другими словами, это выражение также означает, что химически стабильные, перорально вводимые твердые фармацевтические препараты, содержащие аморфный Летермовир или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты, отличаются тем, что абсолютная биологическая доступность (F) аморфного АРІ-Летермовира, содержащегося в полученном путем гранулирования препарате, составляет > 30%, предпочтительно > 40%, более предпочтительно > 50%, еще более предпочтительно > 70%, еще

более предпочтительно > 80% и наиболее предпочтительно > 90%.

В контексте настоящего изобретения выражение "препарат в форме таблетки немедленного высвобождения или IR" обычно означает таблетки и капсулы, которые высвобождают API-Летермовир через небольшой промежуток времени, обычно менее, чем через 30 мин. Конкретнее, указанное выражение означает, такие характеристики, что не менее 85% количества лекарственного средства-Летермовира растворяется не позже, чем через 30 мин при использовании USP Apparatus I при 100 об/мин или USP Apparatus II при 50 об/мин в каждой из указанных ниже сред объемом 900 мл или менее:

(1) кислая среда, такая как не содержащий ферменты искусственный желудочный сок USP;

(2) буфер, обладающий значением pH, равным 4,5; и

(3) буфер, обладающий значением pH, равным 6,8, или не содержащий ферменты искусственный желудочный сок USP.

В других случаях содержащий Летермовир продукт считается "медленно растворимым".

Соответственно, в контексте настоящего изобретения термин "препарат в форме таблетки пролонгированного или замедленного высвобождения" означает таблетки и капсулы, которые высвобождают API-Летермовир при пониженной и регулируемой скорости высвобождения через определенный промежуток времени. Обычно таблетки и капсулы пролонгированного высвобождения содержатся в них ингредиент через 8, 12, 16 и 24 ч, если их исследуют с использованием USP Apparatus I при 100 об/мин или USP Apparatus II так, как описано выше.

"Продукт IR", "дозированная форма в виде таблетки/капсулы IR" считается быстрорастворимой, если не менее 85% количества указанного лекарственного средства растворяется не позже, чем через 30 мин при использовании USP Apparatus I при 100 об/мин или USP Apparatus II при 50 об/мин в каждой из указанных ниже сред объемом 900 мл или менее:

(1) кислая среда, такая как не содержащий ферменты искусственный желудочный сок USP;

(2) буфер, обладающий значением pH, равным 4,5; и

(3) буфер, обладающий значением pH, равным 6,8, или не содержащий ферменты искусственный желудочный сок USP.

В других случаях готовое лекарственное средство считается медленно растворимым.

Термин "фармацевтическая активность" Летермовира означает противовирусную активность по отношению к изолятам HCMV, полученных у соответствующего индивидуума, в диапазоне EC₅₀ ± CO (стандартное отклонение), составляющем 0,0005-0,005 ± 0,0001-0,001.

Термин "химически стабильный" в контексте настоящего изобретения означает сохранение чистоты API-Летермовира, содержащегося в предлагаемых в настоящем изобретении твердых фармацевтических препаратах, составляющей не менее 97,0%, предпочтительно более 97,0%, более предпочтительно более 98,0%, наиболее предпочтительно более 99,0%. Альтернативно, "химически стабильный" также можно охарактеризовать максимальным количеством разложившегося соединения при обычных условиях хранения (5-40°C, относительная влажность 40-80%), при этом количество примесей, образовавшихся при разложении API, составляет менее 3,0 мас.% в пересчете на полную массу API, если указанный препарат исследуют через определенный промежуток времени с помощью соответствующей методики ВЭЖХ, такой как, например:

Исследование с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой в градиентном режиме, используемое для идентификации готового лекарственного средства и определения продуктов разложения

Условия проведения эксперимента:

Колонка:	Intertsil ODS III, 5 мкм, или эквивалентная
Растворитель:	ацетонитрил/0,1 н. раствор HCl; 3+7 (об./об.)
Элюент:	A: вода, pH 2,40; B: ацетонитрил
Длина волны детектирования:	235 нм
Температура колонки:	40°C
Инжектируемый объем:	15 мкл
Скорость потока:	1,0 мл/мин
Продолжительность эксперимента:	30 мин

Термин "физическая стабильность" в контексте настоящего изобретения означает, отсутствует обнаруживаемое содержание кристаллической части/сигнала, относящегося к API, при его исследовании с использованием соответствующей кристаллографической методики и, кроме того, не происходит существенного изменения распределения частиц по размерам и удельной площади поверхности.

Термины "чистый/очищенный" при использовании в отношении API-Летермовира означает, что API не содержит:

а) примеси, образовавшиеся вследствие разложения, или побочные продукты, образовавшиеся из реагентов или при проведении стадий методики синтеза,

б) остаточные растворители или воду в количестве, превышающим находящееся в определенном

диапазоне, т.е. в контексте настоящего изобретения содержания остаточных растворителей соответствуют приведенным в действующем руководстве и содержание остаточной воды составляет <2%.

Кроме того, указанные термины означают, что не содержится остаточного МТВЕ. Кроме того, указанные термины означают, что содержание мезитилоксида не превышает 800 част./млн, если его определяют путем исследования с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой в градиентном режиме, использующегося для идентификации готового лекарственного средства и определения продуктов разложения

Условия проведения эксперимента:

Колонка:	Intertsil ODS III, 5 мкм, или эквивалентная
Растворитель:	ацетонитрил/0,1 н. раствор HCl; 3+7 (об./об.)
Элюент:	А: вода, pH 2,40; В: ацетонитрил
Длина волны детектирования:	235 нм
Температура колонки:	40°C
Инжектируемый объем:	15 мкл
Скорость потока:	1,0 мл/мин
Продолжительность эксперимента:	30 мин

В этом контексте выражение "фармацевтически приемлемое содержание примесей" при использовании в отношении выделенного аморфного Летермовира, предлагаемого в настоящем изобретении, означает, что в полученный таким образом аморфный Летермовир отличается тем, что содержание мезитилоксида составляет ≤ 31 част./млн, предпочтительно ≤ 27 част./млн, еще более предпочтительно ≤ 23 част./млн, наиболее предпочтительно ≤ 10 част./млн, если его определяют с помощью статической газовой хроматографии по методике анализа свободного пространства над продуктом так, как это подробно описано в приведенном выше конкретном (12) варианте осуществления, и/или

содержание 3-метоксианилина составляет < 20 част./млн, предпочтительно < 15 част./млн, более предпочтительно < 10 част./млн, еще более предпочтительно < 5 част./млн, наиболее предпочтительно < 1,5 част./млн, если его определяют с помощью газовой хроматографии при следующих условиях проведения эксперимента:

Прибор	газовый хроматограф, например, Agilent 6890
Колонка	DB-1, длина 60 м, внутренний диаметр 0,25 мм, толщина пленки 1 мкм
Газ-носитель, скорость потока	азот, 1,7 мл/мин, постоянная скорость потока
Коэффициент деления пробы	1:5
Температура инжектора	150°C
Температурная программа печи	
Начальная температура	70°C
Время выдерживания	5 мин
1. Скорость нагревания	8 К/мин
1. Конечная температура	120°C
Время выдерживания	22 мин
2. Скорость нагревания	25 К/мин
2. Конечная температура	300°C
Время выдерживания	2 мин
Продолжительность анализа	42,45 мин
Инжектируемый объем	5 мкл
FID:	
Температура	300°C
Горючие газы	водород: 40 мл/мин; воздух: 450 мл/мин
Подпиточный газ (N ₂)	25 мл/мин
Продувка	
Газ-носитель, скорость потока	азот: 2,5 мл/мин, постоянная скорость потока
Коэффициент деления пробы	1:5
Температура инжектора	300°C
Температурная программа печи	
Начальная температура	300°C
Время выдерживания	15 мин
Продолжительность анализа	15 мин
Инжектируемый объем	5 мкл

и/или что не содержится остаточного МТВЕ, и/или что содержание остаточной воды составляет <

2%, и/или что содержание остаточного ацетона составляет менее 5000 част./млн, и/или что содержание остаточного ацетонитрила составляет менее 410 част./млн, если их определяют по соответствующим методикам, указанным выше.

Термин "метастабильный" при использовании в отношении аморфного Летермовира означает химическое состояние во временной энергетической ловушке или до некоторой степени стабильное промежуточное состояние системы, которая может терять энергию частями.

Термин "обладающий хиральной чистотой" при использовании в отношении аморфного Летермовира означает, что > 99% Летермовира, предлагаемого в настоящем изобретении, находится в одной энантиомерной форме в соответствии с системой R/S, если исследование проводят с помощью хиральной ВЭЖХ.

Условия проведения эксперимента:

Колонка:	Chiralpak AD-H, 5 мкм; 250×4,6 мм
Подвижная фаза:	смесь 900 мл н-гептана, 100 мл 2-пропанола и 10 мл диэтиламина
В изократическом режиме:	50 мин
Длина волны детектирования:	УФ-детектирование при 260 нм, ШП (ширина полосы) +/- 4 нм
Температура колонки:	45°C
Инжектируемый объем:	20 мкл
Скорость потока:	1,0 мл/мин

Выражение "приемлемые предельные содержания остаточных растворителей" означает количества остаточных растворителей, находящиеся в соответствии с рекомендациями руководства ICH.

Термин "остаточные растворители" при использовании в отношении фармацевтических средств в настоящем изобретении определен как летучие органические химические вещества, которые используют при получении лекарственных веществ или инертных наполнителей, или которые при этом образуются, или которые используют при изготовлении готовых лекарственных средств, в случае настоящего изобретения - лекарственных веществ на основе Летермовира.

Растворители не полностью удаляются при практическом осуществлении методик получения. Подходящий выбор растворителей для синтеза лекарственного вещества, основанный на токсикологически приемлемых предельных значениях, является критически важным при приготовлении фармацевтических галеновых препаратов. Поскольку остаточные растворители не оказывают благоприятное терапевтическое воздействие, все остаточные растворители необходимо удалить до такой степени, чтобы обеспечить соответствие продукта техническим требованиям, требованиям надлежащей производственной практики или другим относящимся к качеству требованиям. Готовые лекарственные средства должны содержать количества остаточных растворителей, которые не превышают допустимые безопасные значения.

В контексте настоящего изобретения термин "максимальная доза" предпочтительно означает дозу Летермовира, равную от 240 до 480 мг.

В контексте настоящего изобретения термин "максимальная доза" означает дозу Летермовира, равную от 240 до 360 мг.

В контексте настоящего изобретения выражение "длительная стабильность" означает, что чистота Летермовира составляет > 99% в течение по меньшей мере 24 мес. при хранении при 25°C и относительной влажности, равной 60%, если ее определяют с помощью ВЭЖХ.

В контексте настоящего изобретения выражения "подходящие физико-химические характеристики", "физико-химические характеристики" при использовании в отношении аморфного Летермовира, предлагаемого в настоящем изобретении, означают следующие характеристики:

электростатические характеристики, распределение частиц по размерам и удельная площадь поверхности, которые являются подходящими для проведения методики таблетирования;

ограниченная гигроскопичность, позволяющая проведение обработки при условиях приготовления, не требующих оборудования, предназначенного для регулирования влажности;

химическая стабильность при хранении и при условиях обработки при 25°C и относительной влажности, равной 60%;

отсутствие склонности к нерегулируемой кристаллизации по данным исследования с помощью подходящей методики XRPD.

Конкретнее, выражения "подходящие физико-химические характеристики", "физико-химические характеристики" означают, что удельная площадь поверхности аморфного Летермовира равна не менее 1 м²/г, если удельную площадь поверхности выделенного Летермовира, предлагаемого в настоящем изобретении, определяют по методике BET так, как указано выше, и/или что среднее значение распределения частиц по размерам (D50 или d(0,5)) составляет не более 10 мкм, предпочтительно не более 9 мкм, если распределение частиц по размерам выделенного Летермовира, предлагаемого в настоящем изобре-

тении, определяют так, как указано выше.

Выражение "подходящий для применения в твердых дозированных формах для перорального введения" при использовании в отношении аморфного Летермовира, предлагаемого в настоящем изобретении, означает, что выделенный аморфный Летермовир обладает средним значением распределения частиц по размерам (PSD), составляющим не более 10 мкм, предпочтительно не более 9 мкм, и/или удельной площадью поверхности, равной не менее $1 \text{ м}^2/\text{г}$, предпочтительно не менее $2 \text{ м}^2/\text{г}$. Указанное выражение также означает, что аморфный Летермовир, полученный таким образом способом выделения, предлагаемым в настоящем изобретении, обладает фармацевтически приемлемым содержанием примесей, это означает, что полученный таким образом аморфный Летермовир дополнительно отличается тем, что содержание мезитилоксида составляет ≤ 31 част./млн, предпочтительно ≤ 27 част./млн, еще более предпочтительно ≤ 23 част./млн, наиболее предпочтительно ≤ 10 част./млн и/или содержание 3-метоксианилина < 20 част./млн, предпочтительно < 15 част./млн, более предпочтительно < 10 част./млн, еще более предпочтительно < 5 част./млн, наиболее предпочтительно $< 1,5$ част./млн, и/или тем, что не содержится остаточного МТВЕ, и/или что содержание остаточной воды составляет $< 2\%$, и/или тем, что содержание остаточного ацетона составляет менее 5000 част./млн, и/или что содержание остаточного ацетонитрила составляет менее 410 част./млн, если содержания указанных примесей определяют по соответствующим методикам, указанным выше.

Кроме того, выражение "подходящий для применения в твердых дозированных формах для перорального введения" также означает, что аморфный Летермовир, полученный таким образом способом выделения, предлагаемым в настоящем изобретении, обладает удовлетворительными характеристиками растворения, это означает, что аморфный Летермовир характеризуется степенью растворения $> 50\%$ не позже, чем через 30 мин, предпочтительно степенью растворения $> 60\%$ не позже, чем через 30 мин, более предпочтительно степенью растворения $> 70\%$ не позже, чем через 30 мин, еще более предпочтительно степенью растворения $> 75\%$ не позже, чем через 30 мин, еще более предпочтительно степенью растворения $> 80\%$ не позже, чем через 30 мин, еще более предпочтительно степенью растворения $> 85\%$ не позже, чем через 30 мин, наиболее предпочтительно, если аморфный Летермовир характеризуется степенью растворения $> 90\%$ не позже, чем через 30 мин, если его растворение исследуют с использованием метода Ph.Eur.2.9.3, Apparatus 2, при скорости вращения лопастей, равной 50 об/мин, при $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в 1000 мл среды 0,1 н. раствора HCl/0,2% раствора лаурилсульфата натрия, и исследования с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой через промежутки времени, равные 15, 30 и 45 мин, следующим образом.

Условия проведения ВЭЖХ:

Колонка:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 мм×4,0 мм, 10 мкм
Длина волны детектирования:	256 нм
Приблизительная продолжительность эксперимента:	4 мин
Приблизительное время удерживания:	1,3 мин
Температура колонки:	40°C
Инъектируемый объем:	20 мкл
Скорость потока:	1,5 мл/мин
Подвижная фаза:	буфер с pH 4,0/ацетонитрил; 55/45 об./об.

В соответствии с указанным выше контекстом выражение "подходящий для применения в качестве перорально вводимых фармацевтических средств" при использовании в отношении охарактеризованного выше аморфного Летермовира, который можно получить в соответствии с настоящим изобретением, означает, что указанный Летермовир, использующийся в качестве API, является готовым для непосредственного включения в галеновые препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, и, таким образом, его можно непосредственно вводить в составе твердых дозированных форм для перорального введения, которые применимы в способах лечения вирусных заболеваний, предпочтительно инфекций цитомегаловируса (ниже в настоящем изобретении обозначен как HCMV).

В контексте настоящего изобретения термин "обладающий фармацевтической чистотой" означает чистоту и стабильность аморфного Летермовира, соответствующую требованиям действующих международных стандартов в соответствии с ICH, FDA (Федеральное управление по лекарственным средствам) и EMEA (Европейское агентство по оценке лекарственных средств).

В контексте настоящего изобретения термин "руководство ICH" означает публикацию International Conference on Harmonization of impurities: Guideline for residual solvents Q3C(R5). Задачей этого руководства является рекомендация количеств остаточных растворителей в фармацевтических препаратах, при-

емлемых для обеспечения безопасности пациента. В руководстве приведены рекомендации использования обладающих меньшей токсичностью растворителей и описаны количества некоторых остаточных растворителей, считающиеся токсикологически приемлемыми. Руководство применимо для всех дозированных форм и путей введения. Более высокие содержания остаточных растворителей могут быть приемлемыми в некоторых случаях, таких как кратковременное (30 дней или менее) или местное введение.

Термин "прямое прессование" используют для определения процедуры, в которой порошкообразные смеси лекарственного вещества и инертных наполнителей непосредственно прессуют с помощью таблетующей машины. Кроме смешивания не проводят никакой механической обработки порошка. Наиболее явным преимуществом прямого прессования является его простота и являющаяся ее следствием экономичность.

В контексте настоящего изобретения "сушку" или "стадию сушки" можно провести путем сушки с использованием конической сушилки, барабанной сушилки или по любой другой подходящей методике, известной специалисту в данной области техники.

В контексте настоящего изобретения выражение "размер частицы" для исследуемой частицы означает диаметр эквивалентной частицы, которая считается сферической и обладает такой же картиной рассеяния света, как и исследуемая частица. В контексте настоящего изобретения размер частиц определяют с помощью дифракции лазерного излучения. В частности, в контексте настоящего изобретения для определения размера частиц используют Mastersizer 2000, выпускающийся фирмой Malvern Instruments.

В контексте настоящего изобретения "значение D50" или "значение d(0,5)" распределения частиц по размерам описывает такой размер частиц, что 50 об.% частиц обладают меньшим размером, чем размер частиц, который соответствует значению D50 (d(0,5)). Это также означает, что 50 об.% частиц обладают большим размером, чем соответствующий значению D50 (d(0,5)). Соответственно, значение D90 (d(0,9)) распределения частиц по размерам означает такой размер частиц, что 90 об.% частиц обладают меньшим размером, чем размер частиц, который соответствует значению D90 (d(0,9)). Аналогичным образом, значение D10 (d(0,1)) распределения частиц по размерам означает такой размер частиц, что 10 об.% частиц обладают меньшим размером, чем размер частиц, который соответствует значению D10 (d(0,1)).

В контексте настоящего изобретения "инертные наполнители", использующиеся в твердых фармацевтических препаратах, обладают назначениями, указанными в приведенной ниже табл. 1.

Таблица 1. Инертный наполнитель/назначение

Инертный наполнитель	Назначение
микрористаллическая целлюлоза	наполнитель/связующее
коллоидный безводный диоксид кремния	агент, придающий скользкость
поливинилпирролидон	полимер/связующее
натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель
стеарат магния	смазывающее вещество
полиэтиленгликоль	пластификатор
гипромеллоза	пленкообразующий агент
оксид титана	цветной пигмент
желтый оксид железа	цветной пигмент
очищенная вода	технологическая добавка

Аббревиатуры

Во всем настоящем описании используют следующие аббревиатуры:

"API" означает активный фармацевтический ингредиент.

"MTBE" означает метил-трет-бутиловый эфир, также известный, как метиловый третичный бутиловый эфир, который является органическим соединением, описываемым молекулярной формулой $(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_3$. MTBE является летучей, горючей и бесцветной жидкостью, которая плохо растворяется в воде.

"DMF" означает диметилформамид.

"DMSO" означает диметилсульфоксид.

"NMP" означает N-метил-2-пирролидон.

"MEK" означает метилэтилкетон.

"THF" означает тетрагидрофуран.

"XRPD" означает порошковую рентгенографию.

"CMV" означает цитомегаловирус.

"Ph.Eur." означает Европейскую фармакопею, которая является фармакопеей, в которой приведено большое количество активных веществ и инертных наполнителей, использующихся в Европе при приготовлении фармацевтических препаратов. В монографии приведены стандарты качества для всех основных лекарственных средств, использующихся в Европе. Все лекарственные средства, продающиеся в 36 странах-участниках Европейской фармакопеи, должны соответствовать этим стандартам качества, чтобы потребители получали гарантию на продукты, полученные в аптеках и у других официальных поставщи-

ков.

"Метод Ph.Eur.2.9.3" означает методику исследования растворения твердых дозированных форм. Методику исследования используют для определения скорости растворения активных ингредиентов, содержащихся в твердых дозированных формах (например, таблетках, капсулах и суппозиториях).

"Метод Ph.Eur.2.5.12" означает полумикрометод определения содержания воды в соответствии с 01/2005:20512 Европейской фармакопеей 5.0. Методику исследования используют для определения содержания воды в API-Летермовире в аморфном состоянии.

"IPC" означает технологический контроль.

"SCDT" означает метил{(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил]ацетат (2S,3S)-2,3-бис[(4-метилбензоил)окси]янтарной кислоты (1:1).

"PSD" означает распределение частиц по размерам.

"SSA" означает удельную площадь поверхности.

"BET" означает методику Брунауэра-Эммета-Теллера для определения удельной площади поверхности.

Примеры

1) Препарат, содержащий аморфный Летермовир с добавлением L-аргинина

Проводили предварительные исследования состава дозированных форм для перорального введения, содержащих аморфный Летермовир с добавлением L-аргинина. Целью добавления L-аргинина в препарат, содержащий аморфный Летермовир, являлось повышение растворимости и, таким образом, биологической доступности лекарственного вещества.

Готовили несколько опытных партий полученного путем гранулирования препарата, содержащего L-аргинин, так, как показано в табл. 2.

Таблица 2. Препараты с добавлением L-аргинина для исследования растворения

Партия	1	2	3	4	5
Размер партии (дозы)	100	100	200	333	333
Ингредиент	Препарат [мг/доза]				
Летермовир	120	120	120	120	120
L-Аргинин	80	80	40	80	80
Гипромеллоза (Methocel E5 Premium LV)	-	-	-	112,5	225
Вода	1500	750	750	750	1500
Всего (твердые вещества)	200	200	160	312,5	425

Сначала проводили исследования растворения, чтобы выявить подходящий способ получения и состав раствора для гранулирования, содержащего Летермовир. В следующих опытах исследовали условия проведения способа гранулирования с большим сдвиговым усилием. Поскольку при этом были получены партии таблеток, обладающих большим временем распада и медленным высвобождением, перешли к исследованию способа гранулирования в псевдооживленном слое. Неожиданно оказалось, что это не приводит к улучшению характеристик растворимости препарата.

1a) Результаты

Растворение Летермовира при исследовании партий 1-3, содержащих L-аргинин, не являлось идеальным вследствие недостаточной смачиваемости лекарственного вещества. Летермовир всплывал на поверхность раствора.

Кроме того, происходило небольшое вспенивание раствора и он становился желтоватым.

Время растворения при значении pH, равном 1,0, и при добавлении 0,2% SDS (додецилсульфат натрия) для препаратов этих трех партий соответственно составляли:

1) 22 мин

2) 37 мин

3) > 2 ч (полное растворение через 2 дня), соответственно.

После полного растворения вязкость растворов партий 1-3 увеличивалась. В случае партий 4 и 5 при растворении Летермовира в растворах, содержащих смесь L-аргинин/гипромеллоза, не возникало затруднений, связанных со смачиваемостью. Вследствие высокой вязкости раствора Летермовир смешивался с раствором, не всплывая на поверхность. Вследствие вспенивания и попадания воздуха в раствор в случае этих партий невозможно было определить время растворения лекарственного вещества. После выдерживания растворов в течение 12 ч получали прозрачные (желтоватые) растворы.

1b) Заключение

Исследование растворимости препаратов первых трех партий показали, что Летермовир обладает недостаточной смачиваемостью водой. Кроме того, растворение Летермовира в воде зависит от количества L-аргинина и (как и предполагалось) его концентрации в воде.

Путем повышения вязкости водного раствора с помощью гипромеллозы преодолены затруднения, связанные со смачиваемостью Летермовира. Лекарственное вещество не всплывало на поверхность раствора и сразу смешивалось с раствором. Однако вследствие вспенивания и попадания воздуха в полученный раствор невозможно определить время растворения аморфного Летермовира.

Дополнительные исследования показали, что концентрацию аморфного Летермовира в растворе можно увеличить от 16% (120 мг/доза Летермовира в 750 мг/доза воды) до 24% (120 мг/доза Летермовира в 500 мг/доза воды). Кроме того, можно увеличить количества L-аргинина и гипромеллозы/гидроксипропилцеллюлозы, содержащихся в препарате. Не обнаружено существенного различия растворимости Летермовира в растворах, содержащих гипромеллозу и гидроксипропилцеллюлозу. Оба раствора использовали в последующих экспериментах по гранулированию.

Проведение гранулирования сопровождалось затруднениями. Поскольку количество жидкости для гранулирования являлось сравнительно большим, чтобы обеспечить растворение всего Летермовира гранулирование проводили в

3 стадии, чтобы предотвратить избыточное увлажнение подложки. Вследствие повторяемых процедур гранулирования и сушки твердость полученных после сушки гранул была очень высокой, что препятствовало размолу гранул. Прессование полученных таблеток вручную давало таблетки, обладающие необходимой твердостью. Однако таблетки не распадались через 30 мин и растворение таблеток при значении pH, равном 1,0, и при добавлении 0,2% SDS происходило слишком медленно.

Чтобы уменьшить количество необходимого для гранулирования раствора в среде для гранулирования в качестве соразтворителей использовали этанол и ацетон. Однако по сравнению с использованием воды использование ацетона не давало существенных преимуществ при обработке. Попытки исключения большого количества стадий сушки и гранулирования путем увеличения содержащегося в препарате количества коллоидного безводного диоксида кремния также оказались неудачными.

Для исключения большого количества стадий гранулирования и сушки, необходимых для гранулирования Летермовира с большим сдвиговым усилием, использовали гранулирование в псевдооживленном слое. Гранулирование происходило без особых затруднений и его можно было хорошо регулировать. Полученные препараты опытных партий содержали разные количества разрыхлителей, однако все три партии обладали временем распада (в воде), находящимся в диапазоне от 12 до 15 мин. Эти времена распада являлись меньшими, чем времена распада препаратов опытных партий, полученных путем гранулирования с большим сдвиговым усилием, и растворение протекало более медленно по сравнению с препаратами опытных партий, полученных путем гранулирования с большим сдвиговым усилием.

1с) Общее заключение о препаратах, содержащих аморфный Летермовир с добавлением L-аргинина

Проводимая в лаборатории разработка препаратов, содержащих Летермовир с добавлением L-аргинина, не привела к получению способа и продукта, обладающего необходимыми характеристиками. Растворение полученных препаратов опытных партий также являлось слишком медленным для готового лекарственного средства немедленного высвобождения. Последующие попытки улучшения растворения путем обработки с использованием гранулирования с большим сдвиговым усилием и гранулирования в псевдооживленном слое, не являлись успешными. Оказалось, что L-аргинин не оказывает положительного воздействия на характеристики растворения Летермовира. Поэтому невозможно ожидать, что включение L-аргинина в твердые препараты окажет положительное воздействие на биологическую доступность Летермовира.

2) Растворимость Летермовира

Авторы настоящего изобретения проводили исследование растворимости аморфного Летермовира, чтобы исследовать его биофармацевтический статус с помощью стандартизованных показателей. Авторы настоящего изобретения руководствовались указаниями принятой Биофармацевтической классификационной системы (BCS).

Использование системы BCS позволяет примерно предсказать стадию, лимитирующую скорость всасывания в кишечнике после перорального введения (см. Arik Dahan et al., Prediction of Solubility and Permeability Class Membership: Provisional BCS Classification of the World's Top Oral Drugs. The AAPS Journal, Vol. 11, № 4, December 2009 DOI: 10.1208/s12248-009-9144-x).

В соответствии с BCS граница класса растворимости основана на максимальной дозе готового средства IR. С использованием описанного в BCS подхода определяли равновесную растворимость аморфного Летермовира при физиологических значениях pH. Зависимость растворимости аморфного Летермовира от значения pH исследовали при $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в водной среде со значением pH в диапазоне 1-7,5. Исследовали количество значений pH, достаточное для того, чтобы точно определить зависимость растворимости аморфного Летермовира от значения pH. Количество значений pH, используемое для определения растворимости, было основано на характеристиках ионизации Летермовира. Проводили не менее трех повторных экспериментов по определению растворимости при каждом значении pH.

При более подробном описании методика заключалась в следующем:

Максимальная доза Летермовира составляла примерно 240 мг. При растворении в 250 мл она соответствует концентрации, равной 0,96 мг/мл. Растворимость Летермовира определяли после перемешивания при $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 24 ч в стандартных буферных растворах в соответствии с руководством

FDA - Guidance for Industry, Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System.

Таблица 3. Растворимость Летермовира в диапазоне значений pH, составляющем от 1 до 7,5

pH	Растворимость Летермовира (мг/мл)
1	> 0,9
2,9 (pKa ₁ -1)	0,8
3,9 (pKa ₁)	0,4
4,9 (pKa ₁ +1)	0,4
7,5	> 1,0

Результаты исследования растворимости Летермовира приведены в табл. 3 и они подтверждают, что Летермовир нельзя рассматривать как обладающее высокой растворимостью лекарственное вещество. Как показано в табл. 3, растворимость Летермовира в диапазоне значений pH, составляющем от 1 до 7,5, меняется от 0,4 до > 1 мг/мл. Эти результаты указывают на затруднения, которые возникнут при включении аморфного API-Летермовира в перорально вводимый препарат в форме таблетки IR.

3) Выделение аморфного Летермовира

Для проведения последующего таблетирования перорально вводимых препаратов, содержащих аморфный Летермовир, сначала API необходимо выделить из органического раствора в твердой аморфной форме. Кроме того, API необходимо высушить без ухудшения его физических и химических характеристик и обеспечить содержание остаточного растворителя, соответствующее требованиям действующего руководства ICH.

3а) Выделение путем сушки в вальцовой сушилке

Использовали вакуумную вальцовую сушилку (GMF Gouda, Type VT2/4.75) и получали аморфный Летермовир, обладающий фармацевтической чистотой. Вальцовая сушилка обладала следующими характеристиками:

Диаметр барабана:	0,2 м
Длина барабана:	0,475 м
Нагреваемая поверхность:	0,6 м ²
Температура:	40-65°C, предпочтительно 60°C
Давление:	200 мбар

При более подробном описании методика заключалась в следующем:

Ацетон, содержащий 30% Летермовира, впрыскивали при скорости, примерно равной 1,2 кг/ч, через регулируемую щель (наилучшие результаты получали при ширине щели, равной 0,15 мм). Из 9,8 кг исходного раствора в ацетоне можно получить 2,35 кг твердого аморфного Летермовира. Содержание остаточного ацетона составляло от 1,7 до 3%; однако путем проведения последующей стадии сушки, например, в вакуумной сушилке или в конической сушилке, количество оставшегося ацетона можно уменьшить до составляющего < 0,5%.

Удельная площадь поверхности этого продукта составляла < 1 м²/г и таблетку, обладающую приемлемым качеством, получали только путем мокрого гранулирования.

Содержащийся в приведенном ниже типичном препарате, предлагаемом в настоящем изобретении, аморфный Летермовир, выделенный путем сушки в вальцовой сушилке и дополнительно обработанный путем мокрого гранулирования, обладал степенью растворения, подходящей для задач настоящего изобретения, т.е. составляющей >50% не позже, чем через 30 мин.

Таблица 4. Типичный препарат, содержащий высушенный в вальцовой сушилке аморфный Летермовир

Материал – гранулят (мокрый)	мг/доза
Летермовир (высушенный в вальцовой сушилке)	30,00
Микрокристаллическая целлюлоза	28,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,500
Повидон 25	2,500
Очищенная вода	25,00
Гранулят, сумма	61,00
Материал – конечная смесь	мг/доза
Мокрый гранулят	61,00
Микрокристаллическая целлюлоза	8,50
Коллоидный безводный диоксид кремния	1,00
Стеарат магния	0,75
Конечная смесь, сумма	75,00

3б) Выделение путем осаждения

Смесь системы (2S,3S)-2,3-бис[(4-метилбензоил)окси]янтарная кислота -метилловый эфир {(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}уксусной кислоты (соль состава 1:1) (30,8 кг), гидрокарбоната натрия (16,4 кг) и воды (315 л) перемешивали в МТВЕ (160 л). Полученные фазы разделяли и органическую фазу обрабатывали с помощью 35 л 7% раствора гидрокарбоната натрия. Полученные фазы повторно разделяли и органическую фазу обрабатывали с помощью 125 л 4% раствора гидроксида натрия. Смесь кипятили с обратным холодильником. Растворитель отгоняли досуха. Оставшееся содержимое реактора перемешивали при 55-60°C

в течение еще 5 ч. К смеси при 22°C при перемешивании добавляли МТВЕ (160 л) и воду (65 л). Полученные фазы повторно разделяли и органическую фазу экстрагировали с помощью 6% водного раствора хлорида натрия (30 л). Водные фазы повторно объединяли и перемешивали с водой (25 л) и МТВЕ (160 л). Значение pH доводили до равного 6,5 с помощью 1 н. раствора хлористоводородной кислоты. Органическую фазу отделяли, растворитель осторожно отгоняли досуха и остаток растворяли в ацетоне (примерно 75 л). Проводили замену растворителя на ацетон путем проведения 6 стадий отгонки, в каждом случае объем растворителя составлял 130 л. Затем продукт осаждали путем проводимого при перемешивании (61 об/мин) при комнатной температуре добавления оставшегося растворителя (примерно 60 л) в избытке воды (492 л). После центрифугирования выделенный продукт сушили при 40-80°C в вакуумном сушильном шкафу, снабженном винтовым вальцом для дробления. С помощью этой процедуры получали 16,5 кг (S)-{8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-(2-метокси-5-трифторметилфенил)-3,4-дигидрохиназолин-4-ил}уксусной кислоты в виде аморфного соединения, выход составлял 96,4% от теоретического.

¹H ЯМР (ядерный магнитный резонанс) (300 МГц, d₆-DMSO): δ = 7,53 (d, ²J=8,4, 1H), 7,41 (brs, 1H), 7,22 (d, ²J=8,5, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,45 (dd, ²J=8,2, ³J=1,8, 1H), 6,39-6,34 (m, 2H), 4,87 (t, ²J=7,3, 1H), 3,79 (brs, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,50-3,38 (m, 4H), 2,96-2,75 (m, 5H), 2,45-2,40 (m, 1H) част./млн; МС (масс-спектрометрия) (ИАД-ЭР (ионизация при атмосферном давлении - электрораспыление), отрицательная): m/z = 571 [(M-H), 100%];

Выбор подходящих условий проведения отгонки, проводимой до самого выделения, может предельно уменьшить возможное содержание остаточных МТВЕ и мезитилоксида. Чтобы предупредить самопроизвольную конденсацию ацетона в мезитилоксида в ходе проведения замены растворителя на стадиях отгонки необходимо поддерживать как можно более низкую температуру путем использования вакуума (200 мбар).

В частности, полная сушка содержащего ацетон Летермовира в вакууме дает содержание ацетона, составляющее < 0,5%, которое соответствует фармацевтической чистоте (в соответствии с руководством ICH), и содержание воды < 2%. API-Летермовир остается в аморфном состоянии и обладает удельной площадью поверхности, равной 1,2-2 м²/г.

Эти характеристики делают возможным его непосредственное применение для приготовления препарата в форме таблетки путем проведения сухого гранулирования, проводимого с помощью вальцового уплотнения.

3с) Влияние органических растворителей на осаждение Летермовира

Исследовали влияние органических растворителей на осаждение Летермовира.

Все результаты, описанные в настоящем изобретении, получены на основании соответствующих лабораторных исследований.

Моделировали процедуру замены растворителя и осаждения с использованием легко доступного аморфного API-Летермовира и пяти разных исследуемых растворителей.

Конкретные органические растворители для проведения этого исследования выбирали на основании следующих условий:

Чтобы получить более полную картину использовали конкретную выборку растворителей, различающихся по структуре. Растворители должны смешиваться с водой, чтобы их можно было использовать в способе осаждения. Исследовали только растворители, подходящие для использования в способе, т.е. такие, которые обладают приемлемой токсичностью, высокой летучестью и низкой стоимостью. Таким образом, растворители, обладающие высокой температурой кипения, такие как DMF, DMSO, NMP и т.п., или растворители, обладающие высокой токсичностью, такие как глим (1,2-диметоксиэтан), не использовали в этом исследовании.

Соответствующими исследуемыми растворителями являлись метанол, этанол, тетрагидрофуран (THF), метилэтилкетон (МЕК; 2-бутанон) и ацетонитрил (ACN).

Образец Летермовира (доза равна 5 г) растворяли в МТВЕ (26,5 мл). Каждый растворитель отгоняли при 60°C и давлении, равном 1 атм. Добавляли растворитель (13,5 мл) и отгоняли при пониженном давлении (200 мбар) при температуре, равной не более 40°C, затем повторно добавляли растворитель (21,5 мл) и отгонку повторяли. Указанную стадию проводили 5 раз, затем добавляли еще 10 мл растворителя. При перемешивании при температуре окружающей среды этот раствор в течение 30 мин добавляли к воде (160 мл, очищенная с помощью обратного осмоса), при этом продукт осаждался. Суспензию перемешивали в течение еще 1 ч, твердое вещество выделяли фильтрованием, 2 раза промывали водой (каждый раз по 5 мл, очищенная с помощью обратного осмоса) и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение 24 ч.

После этого отбирали первый промежуточный образец и сушку продолжали в течение еще 63 ч, чтобы исследовать влияние длительной сушки. Затем отбирали второй образец материала.

Чистоту по данным ВЭЖХ и содержание остаточного растворителя (RCS) определяли с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой в градиентном режиме, предназначенной для определения чистоты.

Прибор:	Система для ВЭЖХ с УФ-детектированием
Колонка:	Prodigy ODS III, 3 мкм; 150×3,0 мм
Подвижная фаза А:	0,7 мл 85% раствора ортофосфорной кислоты добавляют к 1,36 г первичного кислого фосфата калия и растворяют в воде, которую добавляют до объема, равного 1000,0 мл
Подвижная фаза В:	ацетонитрил
Скорость потока:	0,5 мл/мин
Градиентный режим:	0 мин 20% В 40 мин 45% В 50 мин 80% В 65 мин 80% В
	70 мин 20% В 75 мин 20% В
Детектирование:	УФ-детектирование при 210 нм, ширина полосы 4 нм
Температура:	55°C
Инжектируемый объем:	3 мкл
Температура автоматического пробоотборника:	5°C
Продолжительность анализа:	75 мин

и статической газовой хроматографии по методике анализа свободного пространства над продуктом

Прибор	газовый хроматограф, например, Agilent 6890
Колонка	DB-WAXetr, длина 30 м, внутренний диаметр 0,32 мм, толщина пленки 1 мкм
Газ-носитель, скорость потока	азот, 0,9 мл/мин (постоянная скорость потока) давление в сосуде в устройстве для отбора проб из свободного пространства над продуктом равно 120 кПа
Температура инжектора	150°C
Скорость разделенного потока	4,5 мл/мин
Детектор/температура	FID/250°C
Горючие газы:	
Водород	40 мл/мин
Воздух	450 мл/мин
Подпиточный газ (N ₂)	25 мл/мин
Температурная программа печи:	
Начальная температура	40°C
Время выдерживания	8 мин
Скорость нагревания	20 К/мин
Конечная температура	70°C
Время выдерживания	3 мин
Скорость охлаждения	20 К/мин
Конечная температура	50°C

Время выдерживания	3 мин
Скорость нагревания	15 К/мин
Конечная температура	220°C
Время выдерживания	3 мин
Продолжительность анализа	30,8 мин
Оборудование	автоматическое устройство для отбора проб из свободного пространства над продуктом, например, G1888
Температура образца	100°C
Температура иголки	220°C
Температура переноса	230°C
Продолжительность цикла ГХ	40 мин
Время установления равновесия	30 мин
Время установления равновесия перед проведением первого эксперимента	1 мин
Количество извлечений	1
Встряхивание во время установления равновесия	1 (медленно)
Времена работы клапана	время герметизации: 0,25 мин время заполнения петли: 0,20 мин время установления равновесия в петле: 0,05 мин время инъектирования: 0,50 мин
Инжектируемый объем	1 мл

Результаты исследования 3с)

При проведении этого способа выделения использование всех растворителей, за исключением МЕК (см. ниже), обеспечивали в основном сходное осаждение, фильтрование, промывку.

Во всех случаях не произошло заметных изменений хиральной чистоты исходного вещества. Поэтому это исследование направлено на определение чистоты и содержания остаточного растворителя. Результаты физических исследований обобщены в приведенной ниже табл. 5.

Таблица 5. Результаты физических исследований осажденного Летермовира, приведенные в виде чистоты по данным ВЭЖХ и содержания остаточного растворителя (RCS)

№	Растворитель	Выход Летермовира	Чистота по данным ВЭЖХ 1 ¹⁾	RCS 1 ²⁾	Чистота по данным ВЭЖХ 2 ¹⁾	RCS 2 ²⁾	Примечания
1	(Ацетон)	--- ³⁾	99,76%	(123)	-	-	Исходное вещество
2	MeOH	90%	99,87% -	10	99,87% -	10	
3	EtOH	91%	99,38% 0,52%	7	99,70% 0,23%	3	
4	THF	87%	99,54% 0,35%	>30,000	99,55% 0,36%	>20,000	
5	МЕК	78%	99,82% -	>20,000	99,80% -	>10,000	Липкий осадок
6	ACN	91%	99,91% -	34	99,93% -	4	
7	Ацетон	92%	99,88 -	3516	99,87 -	1247	Сравнительный эксперимент

¹⁾ значение, приведенное в ячейке, означает чистоту Летермовира по данным ВЭЖХ; выраженное в процентах количество примесей, равное или превышающее 0,10%, приведено под значением для Летермовира.

²⁾Содержание остаточного растворителя (RCS) приведено в част./млн. В соответствии с руководством ICH предельные значения, выраженные в част./млн, являются следующими: метанол: 3000; этанол: 5000; THF: 720; МЕК: 5000; ACN: 410; Ацетон: 5000.

³⁾Выход этой партии не учитывают, поскольку в способе в качестве исходного вещества используют метил{(4S)-8-фтор-2-[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидрохиназолин-4-ил]ацетат (2S,3S)-2,3-бис[(4-метилбензоил)окси]янтарной кислоты (1:1) (SCDT).

При более подробном описании результаты являлись следующими:

3d) Метанол в качестве органического растворителя

В принципе, метанол можно использовать для проведения стадии осаждения, но из результатов независимых экспериментов стало очевидно, что при использовании жестких условий (повышенная температура) может произойти переэтерификация по реакции с низшими спиртами, таким как метанол или этанол.

3e) Этанол в качестве органического растворителя

Использование этанола приводило к образованию побочного продукта, и неожиданно оказалось, что его количество уменьшается при сушке, однако полного удаления не происходит. Поскольку природа этого побочного продукта неизвестна, причина такой предполагаемой "обратимости" не обсуждается в настоящем изобретении.

Как и в случае метанола, содержание этанола в конечном продукте являлось незначительным и составляло лишь 7 и 3 част./млн после длительной сушки соответственно.

3f) THF в качестве органического растворителя

Использование THF также приводило к образованию неизвестной примеси в количестве, составляющем примерно 0,35%, содержание которой оставалось постоянным после сушки.

Кроме того, показано, что остаточный THF очень затруднительно удалить: его количество превышало предельное, составляющее 720 част./млн, по меньшей мере в 30 раз, остаточное количество составляло более 20000 част./млн

3g) MEK в качестве органического растворителя

В то же время использование MEK обеспечивало весьма приемлемую чистоту по данным ВЭЖХ, но обнаружено, что он не подходит для использования в способе: осадок является липким, что, вероятно, сделает фильтрование затруднительным в промышленном масштабе. Результаты анализа содержания остаточных растворителей показали, что MEK является по существу таким же неподходящим, как THF: количество остаточного растворителя, составляющее намного более 10000 част./млн (после длительной сушки), превышает предельное значение, составляющее 5000 част./млн, по меньшей мере в 2 раза. Этот растворитель следует считать неподходящим.

3h) Ацетонитрил в качестве органического растворителя

Использование ацетонитрила не вызывало каких-либо затруднений. Несмотря на то, что его токсичность и, следовательно, строгие предельные содержания (410 част./млн) могли вызвать опасения, касающиеся остаточного растворителя, определенные содержания были намного меньше, чем 410 част./млн, уже после проведения сушки в течение 1 дня и они уменьшились до находящихся ниже предела обнаружения, составляющего 5 част./млн, после сушки в течение еще 63 ч (количество: 4 част./млн).

Все эти результаты свидетельствовали в пользу ацетонитрила, но из результатов независимых экспериментов стало очевидно, что под воздействием оснований и при повышенной температуре в этом растворителе может в некоторой степени происходить рацемизация.

3i) Ацетон в качестве органического растворителя

Неожиданно оказалось, что использование растворимого в воде ацетона обеспечивает наилучшие результаты при выделении Летермовира. Ацетон совершенно не влияет на качество Летермовира и его можно удалить путем сушки так, что остаточное содержание является намного меньшим, чем предельное, составляющее 0,5% в соответствии с руководством ICH, при этом получают продукт, который можно непосредственно использовать для включения в препараты для перорального и внутривенного введения (для получения API-Летермовира, предназначенного для включения в препараты для внутривенного введения, на стадии осаждения использовали воду для инъекций).

В контексте приведенных выше результатов использование ацетона обеспечивает несколько преимуществ:

он обладает высокой летучестью, таким образом, его достаточно легко удалить;

он обладает низкой токсичностью, таким образом, существуют приемлемые содержания остаточного растворителя;

он не является реакционноспособным по отношению к API-Летермовиру, и поэтому фактически отсутствуют побочные продукты.

3j) Краткое изложение и заключение

При проведении исследования в лабораторных условиях установлено, что из исследованных растворителей этанол, THF и MEK не являются подходящими вследствие недостаточного качества продукта или затруднений при проведении способа. Хотя использование метанола и ацетонитрила по данным ВЭЖХ обеспечивали хорошую чистоту продукта, их использование не рекомендуется, возможными побочными реакциями являются переэтерификация и рацемизация соответственно.

Хотя ацетонитрил может являться хорошим заменителем, тем не менее с токсикологической и экономической точки зрения ацетон является предпочтительным для использования в качестве органического растворителя для осаждения API-Летермовира, предлагаемого в настоящем изобретении.

4) Галеновые препараты/методики таблетирования

Авторы настоящего изобретения разработали приведенные ниже галеновые препараты и способы обработки, подходящие для включения аморфного Летермовира в препараты немедленного высвобождения.

Инертные наполнители, которые использовали, и их назначения описаны в табл. 6.

Таблица 6. Инертный наполнитель/назначение при использовании в галеновых препаратах

Инертный наполнитель	Назначение
микrokристаллическая целлюлоза	наполнитель/связующее
коллоидный безводный диоксид кремния	агент, придающий скользкость
повидон 25	полимер/связующее
натриевая соль кроскармеллозы	разрыхлитель
стеарат магния	смазывающее вещество
этанол	технологическая добавка
ацетон	технологическая добавка
очищенная вода	технологическая добавка

Для исследования растворения препарата немедленного высвобождения проводили испытание с использованием метода Ph.Eur. 2.9.3 Apparatus 2 при скорости вращения лопастей, равной 50 об/мин. Предложенная методика растворения описана ниже. Для анализа образцов использовали методику ВЭЖХ с обращенной фазой.

Условия работы аппарата для исследования растворения:

Оборудование:	Ph.Eur. 2.9.3 Apparatus 2 (лопастной)
Размер образца:	6 таблеток
Температура:	37,0±0,5°C
Скорость вращения:	50 об/мин
Среда:	0,1 н. раствор HCl/0,2% раствор лаурилсульфата натрия
Объем среды:	1000 мл
Объем пробы:	1 мл
Время отбора проб:	15, 30 и 45 мин

Условия проведения ВЭЖХ:

Колонка:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 мм×4,0 мм, 10 мкм
Длина волны детектирования:	256 нм
Приблизительная продолжительность эксперимента:	4 мин
Приблизительное время удерживания:	1,3 мин
Температура колонки:	40°C
Инъектируемый объем:	20 мкл
Скорость потока:	1,5 мл/мин
Подвижная фаза:	буфер с pH 4,0/ацетонитрил; 55/45 об./об.

Исследование и относящиеся к нему вещества

Для идентификации готового лекарственного средства, анализа и определения продуктов разложения использовали методику ВЭЖХ с обращенной фазой в градиентном режиме.

Условия проведения эксперимента:

Колонка:	Intertsil ODS III, 5 мкм, или эквивалентная
Растворитель:	ацетонитрил/0,1 н. раствор HCl; 3+7 (об./об.)
Элюент:	А: вода, pH 2,40; В: ацетонитрил
Длина волны детектирования:	235 нм
Температура колонки:	40°C
Инъектируемый объем:	15 мкл
Скорость потока:	1,0 мл/мин
Продолжительность эксперимента:	30 мин

4а) Полученные путем мокрого гранулирования препараты, содержащие высушенный в вальцовой сушилке и осажденный аморфный Летермовир

Мокрое гранулирование с большим сдвиговым усилием с использованием очищенной воды в качестве технологической добавки привело к получению хорошего гранулята, в котором материал был полностью связанным, мягким и объемным. При использовании очищенной воды в качестве технологической добавки оказалось возможным проведение мокрого гранулирования с большим сдвиговым усилием с использованием и высушенного в вальцовой сушилке, и осажденного API. Количественный состав

препарата, полученного путем мокрого гранулирования с большим сдвиговым усилием, содержащего высушенный в вальцовой сушилке и осажденный Летермовир, приведен в табл. 7.

Таблица 7. Состав препарата, полученного путем мокрого гранулирования с большим сдвиговым усилием, содержащего высушенный в вальцовой сушилке и осажденный Летермовир

Материал – гранулят (мокрый)	мг/доза
Летермовир (высушенный в вальцовой сушилке или осажденный)	30,00
Микрокристаллическая целлюлоза	28,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,50
Повидон 25	2,50
Очищенная вода	25,00
Гранулят, сумма	61,00
Материал – конечная смесь	мг/доза
Мокрый гранулят	61,00
Микрокристаллическая целлюлоза	10,00
Натриевая соль кроскармеллозы	2,25
Коллоидный безводный диоксид кремния	1,00
Стеарат магния	0,75
Конечная смесь, сумма	75,00

Гранулы, в которые включен осажденный Летермовир (40311P18), выглядели более прочными, чем гранулы, в которые включен высушенный в вальцовой сушилке Летермовир (40311P17). Гранулы, в которые включен высушенный в вальцовой сушилке Летермовир, обладали лучшей сыпучестью чем гранулы, в которые включен осажденный Летермовир. Вследствие этого явного различия сыпучестью порошков наблюдали значительные различия сжимающих усилий, измеренных при приготовлении таблеток из гранул, содержащих осажденный Летермовир. Вследствие таких различий сжимающих усилий таблетки, изготовленные из гранул с включенным высушенным в вальцовой сушилке Летермовиром, обладали более однородной массой и толщиной (приведены в табл. 8 и 9).

Таблица 8. Сравнение результатов ИРС для препаратов, содержащих высушенный в вальцовой сушилке (40311P17) и осажденный (40311P18) Летермовир

Физические характеристики	Номинальное значение	Фактическое значение	
		40311P17	40311P18
Средняя масса [мг]	75±3% (73-77)	75	81
Наименьшая масса [мг]	68	71	69
Наибольшая масса [мг]	82	78	91
Диаметр [мм]	5,4-5,6	5,5	5,5
Толщина [мм]	определить	3,0-3,1	2,9-3,3
Твердость [Н]	определить	100	117
Ломкость [%]	≤ 1,0	0,2	0,2
Распад в H ₂ O [мин]	≤ 30	10 мин и 30 с - 13 мин и 15 с	20 мин и 00 с - 23 мин и 30 с

Таблетки, содержащие высушенный в вальцовой сушилке Летермовир (40311P17), характеризуются более быстрым растворением (результаты приведены в табл. 9).

Таблица 9. Сравнение результатов растворения препаратов, содержащих высушенный в вальцовой сушилке (40311P17) и осажденный (40311P18) Летермовир

Время [мин]	40311P17		40311P18	
	Степень растворения [%]	S _{относит.} * [%]	Степень растворения [%]	S _{относит.} * [%]
15	64	19,8	24	19,1
30	95	2,1	82**	9,1
45	96	2,5	104	6,8
60	97	2,0	107	7,1

* S_{относит.} - относительное стандартное отклонение

** Примечание: отдельные значения - 68%, 87%, 88%, 79%, 82%.

Заключение к 4а)

При использовании смеси очищенная вода/раствор повидона в качестве технологической добавки оказалось возможным проведение гранулирования обоих типов выделенного Летермовира. Таблетки, изготовленные из гранул с включенным высушенным в вальцовой сушилке Летермовиром, обладали более однородной толщиной и массой, чем таблетки, изготовленные из гранул с включенным осажденным Летермовиром, если гранулы получены путем мокрого гранулирования с большим сдвиговым усилием. Кроме того, таблетки, содержащие высушенный в вальцовой сушилке Летермовир, характеризуются более быстрым растворением в течение до 30 мин, чем таблетки, содержащие осажденный Летермовир.

4b) Высушенный в вальцовой сушилке Летермовир

Авторы настоящего изобретения также исследовали только высушенный в вальцовой сушилке Летермовир. Для улучшения распада таблеток и уменьшения изменений растворимости количество раз-

рыхлителя, натриевой соли кроскармеллозы, увеличивали от 3 до 5%. Количество микрокристаллической целлюлозы соответствующим образом уменьшали для поддержания массы таблетки. Количественный состав препарата приведен в табл. 10.

Таблица 10. Типичный препарат, содержащий высушенный в вальцовой сушилке Летермовир, обладающий повышенным содержанием натриевой соли кроскармеллозы

Материал – гранулят (мокрый)	мг/доза
Летермовир (высушенный в вальцовой сушилке)	30,00
Микрокристаллическая целлюлоза	28,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,50
Повидон 25	2,50
Очищенная вода	25,00
Гранулят, сумма	61,00
Материал – конечная смесь	мг/доза
Мокрый гранулят	61,00
Микрокристаллическая целлюлоза	8,50
Натриевая соль кроскармеллозы	3,75
Коллоидный безводный диоксид кремния	1,00
Стеарат магния	0,75
Конечная смесь, сумма	75,00

Результаты для 4b)

Гранулирование и таблетирование проводили без затруднений и результаты ИРС (технологический контроль) приведены в табл. 11 и 12.

Таблица 11. Результаты ИРС для полученного путем мокрого гранулирования препарата, содержащего высушенный в вальцовой сушилке Летермовир, обладающего повышенным содержанием натриевой соли кроскармеллозы

Физические характеристики	Номинальное значение	Фактическое значение
Средняя масса [мг]	75±3% (73-77)	74
Наименьшая масса [мг]	68	71
Наибольшая масса [мг]	82	81
Диаметр [мм]	5,4-5,6	5,5
Толщина [мм]	определить	3,0-3,1
Твердость [Н]	определить	87
Ломкость [%]	≤ 1,0	0,1
Распад в H ₂ O [мин]	≤ 30	14 мин и 00 с - 16 мин и 20 с

Таблица 12. Результаты исследования растворения полученного путем мокрого гранулирования препарата, содержащего высушенный в вальцовой сушилке Летермовир, обладающего повышенным содержанием натриевой соли кроскармеллозы

Время [мин]	Степень растворения [%]	S _{относит.} [%]
15	72	10,7
30	99	1,3
45	99	1,3
60	100	1,4

Заключение

Все результаты ИРС и исследования растворения находились в соответствии с требованиями, приведенными в табл. 21. Стандартное отклонение, составляющее примерно 1,3%, через 30, 45 и 60 мин, являлось фармацевтически приемлемым.

5) Сухое гранулирование высушенного в вальцовой сушилке и осажденного аморфного Летермовира

Одновременно с экспериментами по мокрому гранулированию также проводили эксперименты по сухому гранулированию с использованием ротационного пресса Kilian для прессования выделенного Летермовира с получением прессованных заготовок с последующим размолом прессованных заготовок с помощью конической мельницы при использовании состава, приведенного в табл. 13.

Таблица 13. Полученный путем сухого гранулирования типичный препарат, содержащий Летермовир

Материал – гранулят (сухой)	мг/доза
Летермовир (высушенный в вальцовой сушилке)	30,00
Микрокристаллическая целлюлоза	18,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,50
Повидон 25	2,50
Стеарат магния	0,30
Гранулят, сумма	51,30
Материал – конечная смесь	мг/доза
Сухой гранулят	51,30
Микрокристаллическая целлюлоза	20,00
Натриевая соль кроскармеллозы	2,25
Коллоидный безводный диоксид кремния	1,00
Стеарат магния	0,45
Конечная смесь, сумма	75,00

Результаты для 5)

Оказалось возможным проведение сухого гранулирования, измельчение сухих гранулятов и получение конечной смеси в малом масштабе. Все результаты ИРС находились в соответствии с требованиями и они приведены в табл. 14.

Таблица 14. Результаты ИРС для полученного путем сухого гранулирования типичного препарата, содержащего Летермовир

Физические характеристики	Номинальное значение	Фактическое значение
Средняя масса [мг]	75±3% (73-77)	75
Наименьшая масса [мг]	68	69
Наибольшая масса [мг]	82	83
Диаметр [мм]	5,4-5,6	5,5
Толщина [мм]	определить	3,0-3,1
Твердость [Н]	определить	92
Ломкость [%]	≤ 1,0	0,2
Распад в H ₂ O [мин]	≤ 30	9 мин и 40 с - 17 мин и 20 с

Однако, как показано в табл. 15, степень растворения составляла менее 80% не позже, чем через 30 мин.

Таблица 15. Результаты исследования растворения полученного путем сухого гранулирования типичного препарата, содержащего Летермовир

Время [мин]	Степень растворения [%]	S _{относит.} [%]
15	35	43,3
30	73	16,1
45	103	3,4
60	106	4,3

Заключение

Оказалось возможным изготовление этого препарата с использованием сухого гранулирования в малом масштабе. Растворение было хуже, чем указанное в целевой спецификации. Кроме того, значение стандартного отклонения для степени растворения через 15 мин являлось слишком высоким и это позволяет предположить, что скорость растворения может быть ограничена первоначальным распадом таблетки. Для улучшения распада таблеток количество натриевой соли кроскармеллозы также увеличивали от 3 до 5% и количество микрокристаллической целлюлозы соответствующим образом уменьшали для поддержания массы таблетки. Увеличение количества разрыхлителя, натриевой соли кроскармеллозы, также обеспечивало более быстрое растворение ядер, как это уже было показано выше в случае мокрого гранулирования. Результаты находились в соответствии с требованиями. Растворение дополнительно улучшалось, если в сухой гранулят включали разрыхлители.

6) Сухое гранулирование - сравнение высушенного в вальцовой сушилке API и осажденного API

Эксперименты проводили для того, чтобы выяснить возможно ли использовать сухое гранулирование для обоих типов Летермовира, высушенного в вальцовой сушилке и осажденного. Количественный состав препарата приведен в табл. 16.

Таблица 16. Полученный путем сухого гранулирования препарат, содержащий высушенный в вальцовой сушилке и осажденный Летермовир

Материал – гранулят (сухой)	мг/доза
Летермовир (высушенный в вальцовой сушилке; осажденный)	30,00
Микрокристаллическая целлюлоза	16,50
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,50
Повидон 25	2,50
Натриевая соль кроскармеллозы	1,50
Стеарат магния	0,30
Гранулят, сумма	51,30
Материал – конечная смесь	мг/доза
Сухой гранулят	51,30
Микрокристаллическая целлюлоза	20,00
Натриевая соль кроскармеллозы	2,25
Коллоидный безводный диоксид кремния	1,00
Стеарат магния	0,45
Конечная смесь, сумма	75,00

Сухое гранулирование, измельчение сухих гранулятов и получение конечных смесей проводили без затруднений с использованием высушенного в вальцовой сушилке (40311P15) и осажденного (40311P16) Летермовира. Гранулы, в которые включен осажденный Летермовир, обладали лучшей сыпучестью чем гранулы, в которые включен высушенный в вальцовой сушилке Летермовир. Вследствие этого различия сыпучесть порошков наблюдали значительные различия сжимающих усилий, измеренных при приготовлении таблеток из гранул, содержащих высушенный в вальцовой сушилке Летермовир. Вследствие этого таблетки, изготовленные из гранул с включенным осажденным Летермовиром, обладали более однородной массой и толщиной. Подобности см. в табл. 17, в которой приведены соответствующие результаты ИРС.

Таблица 17. Результаты ИРС для полученного путем сухого гранулирования препарата, содержащего высушенный в вальцовой сушилке (40311P15) и осажденный (40311P16) Летермовир

Физические характеристики	Номинальное значение	Фактическое значение	
		40311P15	40311P16
Средняя масса [мг]	75±3% (73-77)	80	74
Наименьшая масса [мг]	68	75	69
Наибольшая масса [мг]	82	87	78
Диаметр [мм]	5,4-5,6	5,5	5,5
Толщина [мм]	определить	3,0-3,3	2,9-3,0
Твердость [Н]	определить	93	92
Ломкость [%]	≤ 1,0	0,1	0,2
Распад в H ₂ O [мин]	≤ 30	9 мин и 00 с - 13 мин и 00 с	10 мин и 00 с - 13 мин и 20 с

Соответствующие результаты исследования растворения приведены в табл. 18.

Таблица 18. Результаты исследования растворения; полученный путем сухого гранулирования препарат, содержащий высушенный в вальцовой сушилке (40311P15) и осажденный (40311P16) Летермовир

Время [мин]	40311P15		40311P16	
	Степень растворения [%]	S _{относит.} * [%]	Степень растворения [%]	S _{относит.} * [%]
15	60	8,2	50	14,3
30	100	1,8	89	2,2
45	102	1,3	91	2,6
60	102	1,3	93	2,0

Общее заключение

Первоначальные испытания на этапе разработки начинали путем исследования обработки путем мокрого гранулирования и сухого гранулирования. Первоначальные попытки проведения мокрого гранулирования с большим сдвиговым усилием с использованием органических растворителей оказались неудачными. Однако при использовании воды в качестве технологической добавки протекание гранулирования улучшилось.

Обработка путем сухого гранулирования является более предпочтительной, чем обработка путем мокрого гранулирования, поскольку в методике сухого гранулирования не существует ограничений на размер партии и предполагается, что ее легче использовать в увеличенном масштабе воспроизводимым образом. Скорость растворения можно увеличить путем ускорения распада таблетки с помощью увеличения количества разрыхлителя, содержащегося в препарате. Наилучшие результаты получены при добавлении внутригранулярных разрыхлителей.

Проведены исследования с использованием аморфного Летермовира двух типов, которые получали двумя разными способами, а именно высушенного в вальцовой сушилке Летермовира и осажденного Летермовира.

В ходе нескольких исследований установлено, что высушенный в вальцовой сушилке API является более подходящим для обработки по методике мокрого гранулирования и осажденный API является более подходящим для обработки по методике сухого гранулирования. С использованием обеих методик изготовлены таблетки массой 30 мг, обладающие приемлемыми физическими характеристиками, соответствующими требованиям, и обладающие достаточной степенью растворения.

Кроме того, успешно проведено одно исследование по методике сухого гранулирования с использованием максимальной дозы в гомологическом ряду. Физические характеристики и степень растворения были приемлемыми для всех величин доз.

7) Типичные препараты, содержащие осажденный API при четырех дозах, предлагаемые в настоящем изобретении

Таблица 19. Типичные препараты, содержащие Летермовир при дозах, равных 30, 60, 120 и 240 мг

Вещество	Доза, равная 30 мг [мг/доза]	Доза, равная 60 мг [мг/доза]	Доза, равная 120 мг [мг/доза]	Доза, равная 240 мг [мг/доза]
Сухой гранулят	--	--	--	--
Летермовир	30,000	60,000	120,000	240,000
Микрокристаллическая целлюлоза	16,500	33,000	66,000	132,000
Коллоидный безводный диоксид кремния	0,500	1,000	2,000	4,000
Повидон 25	2,500	5,000	10,000	20,000
Натриевая соль кроскармеллозы	1,500	3,000	6,000	12,000
Стеарат магния	0,300	0,600	1,200	2,400
Сумма, гранулят	51,300	102,600	205,200	410,400
Конечная смесь/таблетка	--	--	--	--
Гранулят	51,300	102,600	205,200	410,400
Микрокристаллическая целлюлоза	20,000	40,000	80,000	100,000
Натриевая соль кроскармеллозы	2,250	4,500	9,000	18,000
Коллоидный безводный диоксид кремния	1,000	2,000	4,000	8,000
Стеарат магния	0,450	0,900	1,800	3,600
Сумма, конечная смесь/таблетка	75,000	150,000	300,000	600,000
Таблетка с пленочным покрытием	--	--	--	--
Макрогол 600	0,460	0,900	1,800	3,600
Гипромеллоза	1,380	2,700	5,400	10,800
Очищенная вода*	14,310	28,000	56,000	112,000
Диоксид титана	0,370	0,720	1,440	2,880
Желтый оксид железа	0,090	0,180	0,360	0,720
Очищенная вода*	6,389	12,500	25,000	50,000
Таблетка с пленочным покрытием	77,300	154,500	309,000	618,000

8) Вальцовое уплотнение для сухого гранулирования осажденного Летермовира

Затем сухое гранулирование проводили с использованием вальцового пресса. Вальцовое уплотнение является лучше масштабируемой методикой проведения сухого гранулирования, чем получение прессованных заготовок с последующим размолом, которое использовали для получения исходных подходящих партий. При использовании вальцового пресса Gerteis Minipactor® также была улучшена сыпучесть порошка по сравнению с сыпучестью, полученной при проведении сухого гранулирования с использованием таблетирующей машины (агрегирования). Состав препарата дополнительно оптимизировали путем использования микрокристаллической целлюлозы, обладающей более крупными частицами. "Исходный" и "оптимизированный" препараты приведены в представленной ниже в табл. 20.

Таблица 20. Оптимизированные препараты осажденного Летермовира в качестве сухих гранулятов для вальцового уплотнения

Компонент	"Исходный препарат"	"Оптимизированный препарат"	мг/доза
Ядро	--	--	75,00
Сухой гранулят	--	--	51,30
Стеарат магния	MF-2_V, из растительного источника	MF-2_V, из растительного источника	0,30
Стеарат магния	MF-2_V, из растительного источника	MF-2_V, из растительного источника	0,45
Повидон	Поливинилпирролидон	Поливинилпирролидон	2,50
Натриевая соль кроскармеллозы	Ac-Di Sol	Ac-Di Sol	1,50
Натриевая соль кроскармеллозы	Ac-Di Sol	Ac-Di Sol	2,25
Микрористаллическая целлюлоза	Emcocel 50M	Emcocel 50M	16,50
Микрористаллическая целлюлоза	Emcocel 50M	Avicel PH200	20,00
Летермовир	осажденный	осажденный	30,00
Коллоидный безводный диоксид кремния	Пирогенный диоксид кремния Cab-o-Sil, марка M-5P	Пирогенный диоксид кремния Cab-o-Sil, марка M-5P	0,50
Коллоидный безводный диоксид кремния	Пирогенный диоксид кремния Cab-o-Sil, марка M-5P	Пирогенный диоксид кремния Cab-o-Sil, марка M-5P	1,00

Результаты для 8)

Затем провели масштабирование методики сухого гранулирования с увеличением размера партии до равного 12 кг без отрицательного воздействия на характеристики уплотнения. Исследование однородности образцов, отобранных в начале, в середине и в конце процедуры таблетирования для таблеток, содержащих дозы, равные 60 мг, и для типичного образца таблетки, содержащей дозу, равную 240 мг, показало однородность распределения Летермовира внутри смеси для изготовления таблетки. Результаты исследования растворимости таблеток, содержащих все дозы, являлись приемлемыми.

9) Предложенные требования, предъявляемые к сроку годности аморфного Летермовира, включенного в препарат в форме таблетки

Таблица 21. Предложенные требования и методики исследования содержащих Летермовир таблеток

Исследование	Требование	Методика исследования
Внешний вид	Желтые/коричнево-	Визуальная
Исследование	Требование	Методика исследования
	желтые круглые таблетки без маркировки	
Идентификация	Время удерживания (ВЭЖХ) для Летермовира должно соответствовать времени удерживания эталонного образца	Методика ОФ-ВЭЖХ**
Идентификация	Спектр должен быть сопоставим со спектром эталонного материала	ИК-ФС***
Исследование активности	90,0-110,0%	
Особенные неизвестные примеси	Не более 0,2%	Методика ОФ-ВЭЖХ
Известные примеси	Не более 0,2%	
Полное содержание примесей	Не более 3,0%	
Степень растворения	Q = 80% за 30 мин	Метод Ph.Eur. 2.9.3 USP <711>
Однородность разовой дозированной формы	Соответствует требованиям	Ph.Eur 2.9.40>
Содержание воды	Указать значения	Ph.Eur 2.5.12
Подсчет микроорганизмов		
Полное количество аэробных микроорганизмов:	Не более 1000 КОЕ/г	USP <61>
Полное суммарное количество дрожжевых грибов и плесневых грибов:	Не более 100 КОЕ/г	USP <62>
Отсутствие <i>Escherichia coli</i>	Не более 100 КОЕ/г	Ph.Eur. 2.6.12, 2.6.13

* КОЕ - колониобразующая единица

** ОФ - обращенная фаза

*** ИК-ФС - инфракрасная Фурье-спектроскопия

10) Длительная стабильность

Для подтверждения стабильности таблеток, содержащих осажденный аморфный Летермовир, проводили изучение длительной стабильности путем исследования цвета, растворения, продуктов разложения и анализа, проводимых через равные промежутки времени.

Методики анализа, используемые для этих исследований, приведены в табл. 21. Кроме того, в качестве информативных исследований проводили исследование распада, определение содержания воды и твердости/разрушающего усилия.

Для исследования каждой величины дозы образцы одной партии таблеток, содержащих осажденный Летермовир, упакованные в изготовленные из ПЭВП (полиэтилен высокой плотности) флаконы объемом 45 мл, снабженные крышками, недоступными для открывания детьми, хранили при 25°C/относительной влажности, равной 60%, и при 40°C/относительной влажности, равной 75%. Приводили результаты исследования стабильности после хранения в течение 36 месяцев.

Проводили дополнительные исследования принудительного разложения. Для исследования каждой величины дозы Летермовира одну партию таблеток хранили при 60°C в течение 3 месяцев. Для исследования устойчивости к гидролизу одну партию таблеток, содержащих дозу, равную 20 мг, хранили на открытом воздухе при 40°C/относительной влажности, равной 75%, в течение 3 месяцев.

Заключение для исследования стабильности

В течение всего периода исследования (36 месяцев) все исследуемые характеристики (т.е. внешний вид, растворение, количество продуктов разложения и результаты анализа) соответствовали требованиям, предъявляемым к сроку годности. Летермовир является стабильным при условиях длительного хранения (при 25°C/относительной влажности, равной 60%) и при условиях ускоренного хранения (при 40°C/относительной влажности, равной 75%); не наблюдали существенных изменений. Обнаружено лишь незначительное увеличение (не более 0,2%) количества продуктов разложения. Самое большое количество одного продукта разложения составляло менее 0,5%. Типичные результаты исследования стабильности приведены в таблицах, представленных на фиг. 8а-в.

Поскольку результаты, полученные при исследовании стабильности в течение 36 месяцев (данные, полученные в реальном времени при 25°C/ОВ (относительная влажность), равной 60%), полностью соответствовали требованиям, предъявляемым к сроку годности, и с учетом того, что не обнаружено существенного увеличения количества продуктов разложения, не обнаружено признаков кристаллизации в течение периода хранения или не происходило каких-либо других отрицательных изменений качества, для препаратов, содержащих обе исследованные дозы, установлен срок хранения, составляющий 36 месяцев.

11) Абсолютная биологическая доступность Летермовира в аморфном состоянии

Задачи фармакокинетического исследования, проводимого в клиническом исследовании для когорты 1:

Сравнение абсолютной биологической доступности Летермовира при пероральном введении 30 мг Летермовира в аморфном состоянии и при проводимом в течение 30 мин внутривенном введении 30 мг Летермовира в виде раствора в 150 мл 0,9% физиологического раствора.

Схема

Исследование для когорты 1 являлось открытым, рандомизированным (в отношении последовательности введения), одноцентровым перекрестным (2 периода) и в нем участвовало 12 здоровых женщин. В одном периоде субъектам вводили внутривенно одну разовую дозу Летермовира, равную 30 мг, путем проводимого в течение 30 мин вливания ("эталон") и в другом периоде вводили перорально одну разовую дозу Летермовира в аморфном состоянии, равную 30 мг ("исследование"). В обоих периодах субъекты находились в стационаре от дня 1 до дня 4 (в течение 72 ч после введения дозы в день 1). Период вымывания между периодами (т.е. введением доз) составлял не менее 1 недели. В когорте 1 оценивали результаты введения дозы, равной 30 мг (см. фиг. 7а и 7б).

Методики

Концентрации Летермовира в плазме определяли при нижнем пределе количественного определения (НПКО), равном 1,00 нг/мл. Фармакокинетические параметры ППК_{0-∞} (ППК - площадь под кривой концентрация-время), C_{max} (максимальная концентрация в плазме), F (абсолютная биологическая доступность), ППК_{0-последн.}, t_{max} (время достижения C_{max}), λz (константа скорости терминальной элиминации), t_{1/2z} (время полувыведения), CL/F, CL (общий клиренс плазмы после перорального введения), Vd/F, Vd (объем распределения), СВП (среднее время пребывания), ППК_{0-∞}/D (D-введенная доза), C_{max}/D, ППК_{0-последн.}/D, для когорты 1 рассчитывали с помощью программного обеспечения WinNonlin с использованием фактического времени отбора образцов. Для обработки результатов для концентрации в плазме и полученных фармакокинетических параметров использовали описательную статистику. Статистические данные включали объем выборки (n), среднее значение, стандартное отклонение (СО), выраженный в процентах коэффициент вариации (КВ, %), геометрическое среднее, среднее значение, минимальное значение и максимальное значение. Проводили статистическое исследование абсолютной биологической доступности Летермовира в когорте 1 путем сравнения логарифмированных значений ППК_{0-последн.} и ППК_{0-∞}, полученных при пероральном введении Летермовира в аморфном состоянии (исследование) и внутривенном введении Летермовира (эталон) с использованием смешанной линейной модели эффекта. В статистический анализ включали только парные наблюдения.

Результаты фармакокинетических исследований

См. фиг. 7а и 7б.

Заключения

После введения одной дозы Летермовира, составляющей 30 мг, перорально и внутривенно (вливание в течение 30 мин) абсолютная биологическая доступность Летермовира по данным статистического анализа ППК_{0-последн.} составляла 76%.

12) Определение удельной площади поверхности по методике BET

Определение удельной площади поверхности по методике BET проводили для нескольких партий осажденного аморфного Летермовира. Такое же исследование проводили для партии Летермовира (обозначенной как BXR3GBL), полученной в соответствии с примером 11 в WO 2006/133822. Результаты исследования приведены ниже в табл. 22.

Таблица 22. Определение удельной площади поверхности по методике BET

Номер партии или идентифицирующее название Летермовира	Удельная площадь поверхности (SSA), м ² /г; среднее значение, полученное по методике BET
Осажденный Летермовир (номер эксперимента)	
40475297	1,25
40474375	1,46
40483517	1,87
40474463	1,23
40483515	1,03
40483516	1,28
40479189	1,26
40479463	1,45
40479248	1,45
40479434	1,48
40479198	2,09
40483517	1,83
40479198	2,25
40479200	1,30
40479326	1,76
40479201	1,97
40479202	1,69
Аморфный Летермовир, полученный в соответствии с примером 11 в WO2006/133822	Среднее значение, полученное по методике BET
Партия BXR3GBL	0,64

Из результатов, приведенных в табл. 22, можно заключить, что партия BXR3GBL, полученная в соответствии со способом предшествующего уровня техники, описанным в WO 2006/133822, обладает средним значением SSA, полученным по методике BET, составляющим 0,64 м²/г, тогда как осажденный аморфный Летермовир, предлагаемый в настоящем изобретении, обладает средним значением SSA, полученным по методике BET, находящимся в диапазоне от 1,03 м²/г (номер эксперимента 40483515) до 2,25 м²/г (номер эксперимента 40479198).

Конкретная методика BET характеризуется следующими условиями:

Принцип: адсорбция азота при 77 К; методика Брунауэра, Эммета и Теллера (BET)

Методика: объемная методика (method II) в соответствии с USP <846>

Прибор: Tristar 3000/VacPrep 061 (Micromeritics)

Масса образца: примерно 1,5-2,5 г

Приготовление образца: дегазирование в вакууме при 40°C в течение 2 ч (конечный вакуум < 2,7 Па)

Диапазон давления р/р₀: 0,05 - 0,15 (3 экспериментальных значения).

13) Определение распределения частиц по размерам с помощью анализа дифракции лазерного излучения (Mastersizer 2000)

Определение распределения частиц по размерам с помощью анализа дифракции лазерного излучения проводили для двух партий осажденного аморфного Летермовира, предлагаемого в настоящем изобретении, и для партии аморфного Летермовира (обозначенной как BXR3GBL), полученной в соответствии с примером 11 в WO 2006/133822, с использованием лазерного дифракционного анализатора Mastersizer 2000 (Malvern Instruments). Результаты исследования представлены на фиг. 9 (а-в) в виде трех диаграмм для распределения частиц по размерам и численные значения представлены ниже в табл. 23:

Таблица 23. Определение распределения частиц по размерам с помощью анализа дифракции лазерного излучения (Mastersizer 2000) с последующим дополнительным определением удельной площади поверхности по методике BET

Номер партии или идентифицирующее название Летермовира	Среднее значение размера частиц d(0,5), мкм	Удельная площадь поверхности (SSA), м ² /г
Осажденный Летермовир		
1300750	9,383	2,1
1300735	8,880	2,18
Летермовир, полученный в соответствии с примером 11 в WO2006/133822		
Партия BXR3GBL	21,607	1,55

Из результатов, приведенных в табл. 23, можно заключить, что партия BXR3GBL предшествующего уровня техники, полученная способом, соответствующим примеру 11, описанному в WO2006/133822, обладает существенно более значительным средним значением размера частиц, чем осажденный аморфный Летермовир, предлагаемый в настоящем изобретении. Это указывает на то, что кривая распределения частиц по размерам для BXR3GBL расположена заметно выше, чем для осажденного аморфного Летермовира, предлагаемого в настоящем изобретении.

Конкретная методика определения PSD характеризуется следующими условиями:

Устройство: Mastersizer 2000 с использованием сухой дисперсии

Методика: по Фраунгоферу; отвешиваемое количество: 0,3-0,4 г

Продолжительность измерения: 20 с

Фоновое время: 6 с

Предельные значения снижения чувствительности: от 0,5 до 6%

Ячейка для образца: микрообъем; частое сито с шарами

Скорость загрузки: 45-55%

Диспергирующее давление: 2,5 бар.

Проводили четыре независимых исследования и результаты усредняли.

14) Определение чистоты с помощью газовой хроматографии

С помощью газовой хроматографии определяли чистоту для 4 партий осажденного аморфного Летермовира, а также для партии аморфного Летермовира (обозначенной как BXR3GBL), полученной в соответствии с примером 11 в WO2006/133822. Результаты исследования приведены ниже в табл. 24:

Таблица 24. Определение чистоты с помощью газовой хроматографии

Примеси	Номер партии или идентифицирующее название Летермовира				
	Осажденный Летермовир				Летермовир, полученный в соответствии с примером 11 в WO2006/133822
	1300698	1300712	1300735	1300750	BXR3GBL
2-Метокси-5-(трифторметил)-анилин	< 1,5 част./млн	< 1,5 част./млн	< 1,5 част./млн	< 1,5 част./млн	< 1,5 част./млн
3-Метоксанилин	< 1,5 част./млн	< 1,5 част./млн	< 1,5 част./млн	< 1,5 част./млн	10 част./млн
Бис-(2-хлорэтил)амин	< 1,5 част./млн	< 1,5 част./млн	< 1,5 част./млн	< 1,5 част./млн	< 1,5 част./млн
Мезитилоксид	9 част./млн	23 част./млн	31 част./млн	27 част./млн	240 част./млн
2-Метокси-5-(трифторметил)-изоцианат	-	-	-	-	35 част./млн

Из результатов, приведенных в табл. 24, можно заключить, что партия BXR3GBL предшествующего уровня техники, которую получали в соответствии с примером 11, описанным в WO 2006/133822, обладает существенно более высоким содержанием токсичных примесей, чем осажденный аморфный Летермовир, полученный способами, предлагаемыми в настоящем изобретении.

Описание фигур

Фиг. 1: Эксперименты по исследованию осаждения. № 1-3: удаление МТВЕ путем отгонки с использованием метанола, этанола и ацетонитрила; Летермовир осаждают путем добавления к воде. № 4: удаление МТВЕ путем отгонки с использованием ацетона; Летермовир осаждают путем добавления к воде. № 5-6; обращенное осаждение: воду добавляют к раствору в ацетоне и ацетонитриле соответственно. № 7-11; моделирование получения высушенного в вальцовой сушилке Летермовира путем сушки в барабанной сушилке с использованием в качестве летучих растворителей метанола, этанола, ацетонитрила, ДХМ (дихлорметан) и МТВЕ. Пониженное значение выхода вследствие потери материала на стенках стеклянного сосуда.

Фиг. 2: Представлена полученная с помощью XRPD рентгенограмма, соответствующая образцу №

11, приведенному на фиг. 1. Образец 11 выделяли путем моделирования получения высушенного в вальцово-сушилке Летермовира путем сушки в барабанной сушилке с использованием в качестве летучего растворителя МТВЕ. Рентгенограмма является типичной для аморфного твердого вещества, такого как Летермовир. Все другие рентгенограммы (образцы № 1-10) являются в основном такими же, как рентгенограмма образца № 11. Очевидно, что все способы выделения привели к получению аморфного вещества (см. также столбец "морфология по данным XRPD", фиг. 1).

Фиг. 3: Полученная с помощью ВЭЖХ хроматограмма выделенного Летермовира.

Фиг. 4: Спектр комбинационного рассеяния аморфного Летермовира. Исследования с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния проводили в соответствии с методом Ph.Eur. Ed. VI, с использованием спектрометра комбинационного рассеяния типа Bruker RFS 100/S, мощность лазера при возбуждении: 400 мВт, разрешение: 2 см^{-1} , количество сканирований = 128, диапазон сбора данных: $3300 - 0 \text{ см}^{-1}$, отверстие: 5,0 мм, 96-луночные стеклянные планшеты, и обработку спектра проводили с поправкой на линейную базовую линию с нормировкой. На фиг. 4 приведено сравнение спектров, полученных для твердого Летермовира (1) и солиобилизованного Летермовира (2), и их отличия от спектра DMSO (3). Результаты, полученные с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния, также подтверждают, что Летермовир является аморфным, что находится в соответствии с результатами, полученными с помощью XRPD, представленными на фиг. 2.

Фиг. 5: Растворимость аморфного Летермовира в воде.

Фиг. 6: Зависимость растворимости Летермовира от значения pH.

Фиг. 7а и 7б: Результаты фармакокинетического исследования. Исследовали абсолютную биологическую доступность Летермовира при субтерапевтической дозе, равной 30 мг.

Фиг. 8: а) Исследовали стабильность таблетки, содержащей 240 мг Летермовира; б) исследовали стабильность таблетки, содержащей 60 мг Летермовира; в) исследовали стабильность таблетки, содержащей 120 мг Летермовира.

Фиг. 9: а) Диаграмма распределения частиц по размерам для партии осажденного Летермовира, предлагаемой в настоящем изобретении (1300750), на которой представлены разные профили, полученные через промежутки времени, равные примерно 2-3 мин; б) Диаграмма распределения частиц по размерам для партии осажденного Летермовира, предлагаемой в настоящем изобретении (1300735), на которой представлены разные профили, полученные через промежутки времени, равные менее 2 мин; в) Диаграмма распределения частиц по размерам для партии Летермовира (обозначена как BXR3GBL), полученной в соответствии с примером 11 в WO 2006/133822 A1, на которой представлены разные профили, полученные через промежутки времени, равные примерно 2 мин.

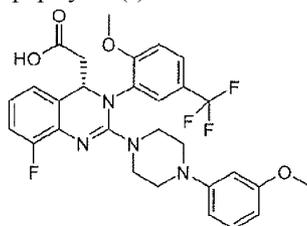
Фиг. 10: Результаты исследования стабильности партии 10101001 осажденного аморфного Летермовира, предлагаемого в настоящем изобретении, при 25°C /относительной влажности, равной 60% (условия длительного хранения).

Фиг. 11: Результаты исследования стабильности партии 09041001 осажденного аморфного Летермовира, предлагаемого в настоящем изобретении, при 25°C /относительной влажности, равной 60%, в течение 48 месяцев.

Фиг. 12: Схема реакции для предпочтительного пути синтеза Летермовира. Знак звездочки, расположенный в левой нижней части перед стадией 4) - заменой растворителя, означает стадию, на которой начинают выделение, соответствующее предлагаемому в настоящем изобретении. На схеме в качестве примера показана наиболее предпочтительная методика выделения, проводимая путем замены растворителя на ацетон (4), с последующим осаждением, проводимым путем распыления в воду (5). Затем проводят выделение путем центрифугирования.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Порошкообразный Летермовир формулы (I)



Формула (I),

который находится в аморфном состоянии и является подходящим для применения в твердых дозированных формах для перорального введения, где указанный Летермовир отличается тем, что:

- i) по данным исследования удельной площади поверхности по методике BET (Брунауэра-Эммета-Теллера) он обладает удельной площадью поверхности, равной не менее $1 \text{ м}^2/\text{г}$ и/или
- ii) по данным исследования распределения частиц по размерам он обладает средним значением

распределения частиц по размерам, составляющим не более 10 мкм,

который получают способом осаждения, включающим приготовление раствора Летермовира в смешивающихся с водой растворителях, выбранных из ацетона или ацетонитрила, и осаждение указанного летермовира из раствора при перемешивании в избытке воды, использующейся в качестве антирастворителя, с последующим фильтрованием или центрифугированием для получения указанного порошкообразного аморфного Летермовира.

2. Твердый фармацевтический препарат для перорального введения, содержащий порошкообразный летермовир в аморфном состоянии по п.1 и один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей.

3. Твердый фармацевтический препарат по п.2, дополнительно содержащий повидон, натриевую соль кроскармеллозы, микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный безводный диоксид кремния и стеарат магния.

4. Твердый фармацевтический препарат по п.3, в котором указанный Летермовир в аморфном состоянии содержится в количестве от 30,0 до 50,0% (мас./мас.), указанный повидон содержится в количестве от 2,0 до 10,0% (мас./мас.), указанная натриевая соль кроскармеллозы содержится в количестве от 2,0 до 10,0% (мас./мас.), указанная микрокристаллическая целлюлоза содержится в количестве от 20,0 до 50,0% (мас./мас.), указанный коллоидный безводный диоксид кремния содержится в количестве от 0,5 до 5,0% (мас./мас.) и указанный стеарат магния содержится в количестве от 0,1 до 5,0% (мас./мас.).

5. Твердый фармацевтический препарат по пп.2-4, который является эффективным для обеспечения абсолютной биологической доступности Летермовира $70 \pm 30\%$, если его вводят перорально в составе указанного препарата, содержащего не менее 5 мг Летермовира в аморфном состоянии.

6. Твердый фармацевтический препарат по любому из пп.2-4, в котором Летермовир в аморфном состоянии характеризуется степенью растворения $> 50\%$ не позже, чем через 30 мин, предпочтительно $> 60\%$ не позже, чем через 30 мин, более предпочтительно $> 70\%$ не позже, чем через 30 мин, еще более предпочтительно $> 80\%$ не позже, чем через 30 мин, наиболее предпочтительно $> 90\%$ не позже, чем через 30 мин, если растворение Летермовира в аморфном состоянии исследуют с использованием метода Ph.Eur. 2.9.3, Apparatus 2, при скорости вращения лопастей, равной 50 об/мин, при $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в 1000 мл среды 0,1 н. раствора HCl/0,2% раствора лаурилсульфата натрия, и исследования с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой в течение 30 мин, проводимого следующим образом:

Условия проведения ВЭЖХ:

Колонка: Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 мм×4,0 мм, 10 мкм

Длина волны детектирования: 256 нм

Приблизительная 4 мин

Продолжительность эксперимента:

Приблизительное время: 1,3 мин удерживания:

Температура колонки: 40°C

Инжектируемый объем: 20 мкл

Скорость потока: 1,5 мл/мин

Подвижная фаза: буфер с pH 4,0/ацетонитрил; 55/45 об./об.

7. Твердый фармацевтический препарат по любому из пп.2-6, где указанный твердый фармацевтический препарат является препаратом немедленного высвобождения, отличающийся тем, что не менее 85% Летермовира в аморфном состоянии растворяется не позже, чем через 30 мин при использовании USP Apparatus I при 100 об/мин или USP Apparatus II при 50 об/мин в каждой из указанных ниже сред объемом 900 мл или менее:

(1) кислая среда, такая как не содержащий ферменты искусственный желудочный сок USP;

(2) буфер, обладающий значением pH, равным 4,5; и

(3) буфер, обладающий значением pH, равным 6,8, или не содержащий ферменты искусственный желудочный сок USP.

8. Твердый фармацевтический препарат по любому из пп.2-7, в котором указанный Летермовир в аморфном состоянии обладает химической стабильностью в течение по меньшей мере 36 месяцев при хранении при комнатной температуре 25°C и относительной влажности 60%, если ее определяют с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием градиентного режима следующим образом:

Условия проведения ВЭЖХ:

Колонка: Intertsil ODS III, 5 мкм, или эквивалентная

Растворитель: ацетонитрил/0,1 н. раствор HCl; 3+7 (об./об.)

Элюент: А: вода, pH 2,40; В: ацетонитрил

Длина волны детектирования: 235 нм

Температура колонки: 40°C

Инжектируемый объем: 15 мкл

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Продолжительность эксперимента: 30 мин

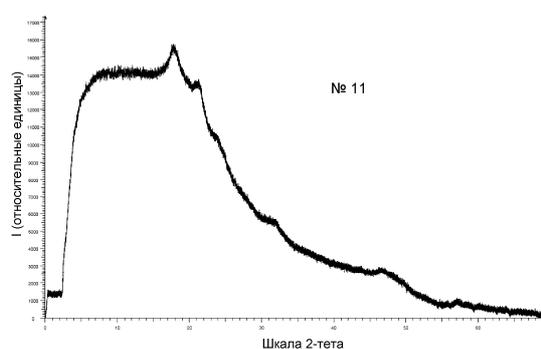
9. Применение твердого фармацевтического препарата по любому из пп.2-8 для профилактики или лечения заболеваний, связанных с вирусами семейства *Herpesviridae*.

10. Применение по п.9 для профилактики или лечения заболеваний, связанных с цитомегаловирусом (CMV), предпочтительно связанных с цитомегаловирусом человека (HCMV).

11. Применение по п.10, где заболевания выбраны из группы, включающей инфекции HCMV у субъекта, предпочтительно инфекции HCMV у субъекта, страдающего СПИДом, вызванный HCMV пневмонит, вызванный HCMV энцефалит, а также желудочно-кишечную и системную инфекцию HCMV, инфекции HCMV у новорожденных и детей, острую инфекцию HCMV у беременных женщин, инфекцию HCMV у страдающих раком пациентов с ослабленным иммунитетом, у страдающих раком пациентов, инфицированных HCMV, для подавления опосредуемого HCMV прогрессирования опухоли.

№	Эксперимент	Выход выделенного продукта (%)	Выход выделенного остатка (%) ¹⁾	Морфология по данным XRPD	Примечание
1	Удаление МТВЕ путем отгонки с использованием метанола. "Осаждение" путем добавления к воде.	90		аморфный	По стандартной методике. Хорошее осаждение, сравнимое с осаждением с использованием ацетона.
2	Удаление МТВЕ путем отгонки с использованием этанола (не содержит воду; денатурированный толуолом). "Осаждение" путем добавления к воде.	91		аморфный	По стандартной методике. Хорошее осаждение, сравнимое с осаждением с использованием ацетона.
3	Удаление МТВЕ путем отгонки с использованием ацетонитрила. "Осаждение" путем добавления к воде.	91		аморфный	По стандартной методике. Хорошее осаждение, сравнимое с осаждением с использованием ацетона.
4	Удаление МТВЕ путем отгонки с использованием ацетона. Осаждение продукта путем добавления к воде.	92		аморфный	По стандартной методике.
5	Обращенное осаждение: добавление воды к раствору в ацетоне.	80		аморфный	Липкое вещество на стенках колбы; для получения твердого вещества необходимо соскребание и последующее встряхивание.
6	Обращенное осаждение: добавление воды к раствору в ацетонитриле.	73		аморфный	Липкое вещество на стенках колбы; для получения твердого вещества необходимо соскребание и последующее встряхивание.
7	"Моделирование сушки в барабанной сушилке": использование метанола.		64	аморфный	Температура бани: 60°C; 300 -> 50 мбар, заключительное
8	"Моделирование сушки в барабанной сушилке": использование этанола (не содержит воду; денатурированный толуолом).		49	аморфный	вспенивание; остаток соскребали со стенок стеклянного сосуда. Температура бани: 60°C; 250 -> 20 мбар, быстрое
9	"Моделирование сушки в барабанной сушилке": использование ацетонитрила.		49	аморфный	вспенивание при 30 мбар; остаток соскребали со стенок стеклянного сосуда. Температура бани: 60°C; 200 -> 20 мбар, заключительное
10	"Моделирование сушки в барабанной сушилке": использование ДХМ.		66	аморфный	вспенивание; остаток соскребали со стенок стеклянного сосуда. Температура бани: 60°C; 900 -> 50 мбар, заключительное
11	"Моделирование сушки в барабанной сушилке": использование МТВЕ.		98	аморфный	вспенивание; остаток соскребали со стенок стеклянного сосуда. Температура бани: 60°C; 800 -> 50 мбар, заключительное

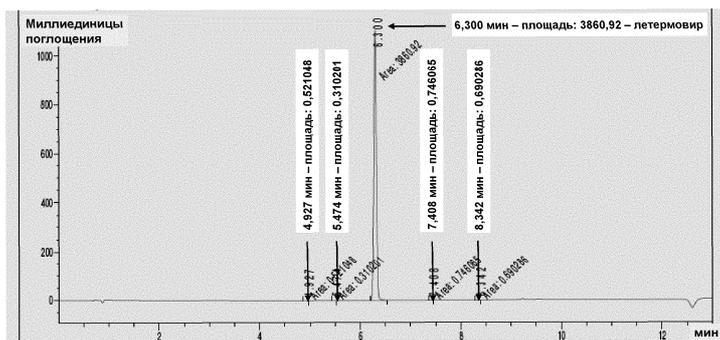
Фиг. 1



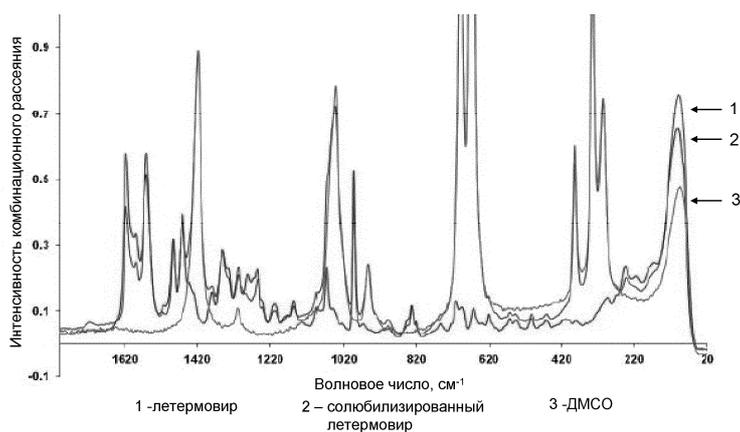
Фиг. 2

043692

DAD1 B, Sig=260, 4 Ref=off



Фиг. 3



Фиг. 4

Водная среда	Летермовир (мг/мл)
Вода	0,4
5% Раствор сывороточного альбумина человека в воде	5,5

Фиг. 5

Значение pH буфера	Летермовир (мг/мл)
pH 1	16,9
pH 2	3,5
pH 3	0,8
pH 4	0,4
pH 5	0,3
pH 6	0,2
pH 7	0,4
pH 8	7,7
pH 9	25,5
pH 10	51,4
pH 11	69,6
pH 12	91,3

Фиг. 6

Фармакокинетические параметры Летермовира (среднее значение \pm CO, t_{max} : медианное значение [диапазон])	Когорта 1: 30 мг Летермовира, внутривенное введение путем вливания в течение 30 мин	Когорта 1: 30 мг Летермовира, пероральное введение
n	12 ^a	12 ^b
C_{max} , нг/мл	1209 \pm 235,3	363,5 \pm 118,4
t_{max} , ч	0,50 (0,50-0,50)	1,50 (1,00-3,00)
ППК _{0-∞} , нг·ч/мл	1980 \pm 473,5	1544 \pm 478,9
ППК _{0-∞} , нг·ч/мл	2245 ^c \pm 353,4 ^c	1802 ^d \pm 298,8 ^d
λz , 1/ч	0,05837 ^c \pm 0,01335 ^c	0,04983 ^d \pm 0,01593 ^d
$t_{1/2\alpha}$, ч	12,66 ^c \pm 4,082 ^c	15,49 ^d \pm 5,869 ^d
CL(F), л/ч	13,66 ^c \pm 2,215 ^c	17,07 ^d \pm 2,857 ^d
V_D (F), л	251,5 ^c \pm 92,34 ^c	382,2 ^d \pm 175,2 ^d
СВП, ч	5,543 ^c \pm 0,6608 ^c	8,509 ^d \pm 1,919 ^d

^a n=8 для определения ППК_{0- ∞} , λz , $t_{1/2\text{ем}}$ (конечный элиминационный период полувыведения), CL, V_D и СВП

^b n=9 для определения ППК_{0- ∞} , нг·ч/мл, λz , $t_{1/2\text{ем}}$, CL/F, V_D /F и СВП

^c Невозможно точное определение у 4 субъектов

^d Невозможно точное определение у 6 субъектов

Фиг. 7a

Параметр	Среднее значение, определенное по методике наименьших квадратов		Отношение средних значений, определенных по методике наименьших квадратов, %	90% ДИ, % ^c	Значение p		
	30 мг Летермовира, внутривенное введение путем вливания в течение 30 мин	30 мг летермовира, пероральное введение			Период	Последовательность	Лечение
ППК _{0-∞} , нг·ч/мл ^a	1924	1459	75,82	68,40-84,04	0,4707	0,4719	0,0006*
ППК _{0-∞} , нг·ч/мл ^b	2158	1771	82,07	74,53-90,37	0,2929	0,1322	0,0072*

^a n=12 для внутривенного введения летермовира путем вливания в течение 30 мин и перорального введения

^b n=8 для внутривенного введения летермовира путем вливания в течение 30 мин и перорального введения

^c 90%-ный доверительный интервал (ДИ)

* статистически значимое отличие

Фиг. 7б

Готовое лекарственное средство:	Летермовир, 240 мг, ТПП* для США/ЕС	Партия №: 4100801Т
Доза:	240 мг	Упаковка:
Условия хранения:	25 \pm 2°C/ОВ = 60 \pm 5%	Флаконы из коричневого стекла, содержащие 30 ТПП

* ТПП - таблетка с пленочным покрытием

Исследуемая характеристика	Требование	t0	t3	t6	t9	t12	t18	t24	t36
Внешний вид	желтые/коричневато-желтые круглые таблетки без маркировки	соответствует требованиям							
Содержание воды [%]	для информации	2,60	2,17	2,08	1,86	3,97	1,98	2,17	2,62
Идентичность	время удерживания AIC-001 должно соответствовать эталонному образцу	соответствует требованиям							
Количество для анализа [мг/доза]	216,0-264,0	249,9	240,2	240,5	243,4	240,4	242,0	236,8	238,7
Примеси [%]									
Неизвестные, отдельные	\leq 0,6	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
Всего	\leq 3,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
Эвантомерный избыток [%]	для информации	не определяли	99,8	99,8					
Степень растворения [%]									
через 15 мин	для информации	84	88	89	90	89	91	85	86
через 30 мин	\geq 80 (минимальное значение - уровень 1), \geq 75 (среднее значение - уровень 2), \geq 60 (минимально значение - уровень 2)	87	93	93	94	95	93	92	90
через 45 мин	для информации	89	94	93	97	96	94	93	не исследовали
Микробиологическая чистота									
Бактерии	\leq 10 ³ КОЕ/г	не исследовали							
Дрожжи/грибы	\leq 10 ³ КОЕ/г	не исследовали							
Устойчивые к желчи грамотрицательные бактерии	\leq 10 ³ КОЕ/г	не исследовали							
<i>E. coli</i>	отсутствует в 1 г	не исследовали							
<i>Salmonella</i>	отсутствует в 10 г	не исследовали							
<i>Staphylococcus aureus</i>	отсутствует в 1 г	не исследовали							

Фиг. 8a

Готовое лекарственное средство:	Летермовир, 60 мг, ТПП* для США/ЕС	Партия №: 4100601Т
Доза:	60 мг	Упаковка:
Условия хранения:	25±2°С/ОВ = 60±5%	Флаконы из коричневого стекла, содержащие 100 ТПП

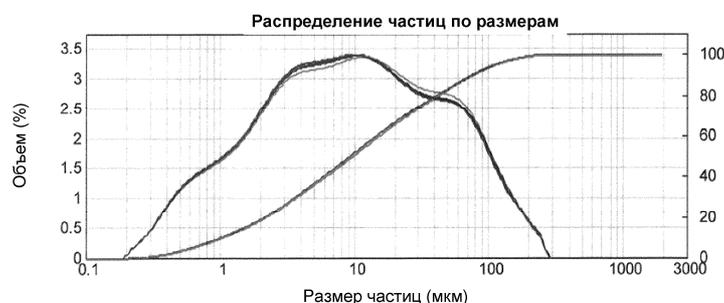
Исследуемая характеристика	Требование	t0	t3	t6	t9	t12	t18	t24	t36
Внешний вид	желтые/коричнево-желтые круглые таблетки без маркировки	соответствует требованиям							
Содержание воды [%]	для информации	2,20	2,23	1,78	1,85	3,30	1,74	2,14	3,17
Идентичность	время удерживания АИС-001 должно соответствовать эталонному образцу	соответствует требованиям							
Количество для анализа [мг/доза]	54,0-66,0	60,3	60,4	61,3	62,2	61,6	61,9	60,0	59,3
Примеси [%]									
Неизвестные, отдельные	≤ 0,6	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0
Всего	≤ 3,0	0,0	0,2	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0
Эквимолярный избыток [%]	для информации	не определяли	99,8	99,8					
Степень растворения [%]									
через 15 мин	для информации	58	55	51	55	56	62	57	49
через 30 мин	≥ 80 (минимальное значение - уровень 1), ≥ 75 (среднее значение - уровень 2), ≥ 60 (минимально значение - уровень 2)	93	95	95	96	96	98	95	95
через 45 мин	для информации	96	98	97	99	99	97	96	не исследовали
Микробиологическая чистота									
Бактерии	≤ 10 ³ КОЕ/г	не исследовали							
Дрожжи/грибы	≤ 10 ³ КОЕ/г	не исследовали							
Устойчивые к желчи грамотрицательные бактерии	≤ 10 ² КОЕ/г	не исследовали							
<i>E. coli</i>	отсутствует в 1 г	не исследовали							
<i>Salmonella</i>	отсутствует в 10 г	не исследовали							
<i>Staphylococcus aureus</i>	отсутствует в 1 г	не исследовали							

Фиг. 8б

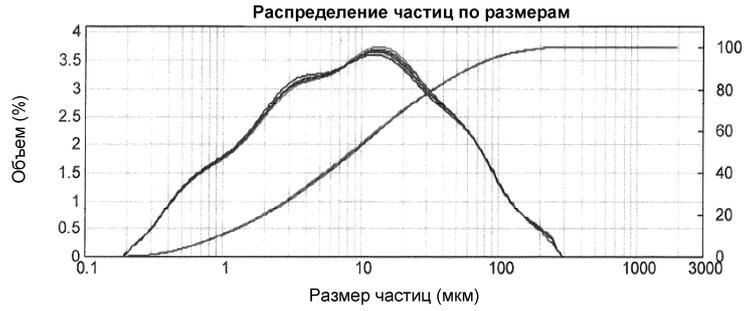
Готовое лекарственное средство:	Летермовир, 120 мг, ТПП* для США/ЕС	Партия №: 4100701Т
Доза:	120 мг	Упаковка:
Условия хранения:	25±2°С/ОВ = 60±5%	Флаконы из коричневого стекла, содержащие 60 ТПП

Исследуемая характеристика	Требование	t0	t3	t6	t9	t12	t18	t24	t36
Внешний вид	желтые/коричнево-желтые круглые таблетки без маркировки	соответствует требованиям							
Содержание воды [%]	для информации	2,30	2,07	1,95	2,03	3,62	1,82	2,12	2,60
Идентичность	время удерживания АИС-001 должно соответствовать эталонному образцу	соответствует требованиям							
Количество для анализа [мг/доза]	108,0-132,0	119,8	120,2	119,7	120,3	121,0	121,6	119,3	118,5
Примеси [%]									
Неизвестные, отдельные	≤ 0,6	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Всего	≤ 3,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Эквимолярный избыток [%]	для информации	не определяли	99,8	99,8					
Степень растворения [%]									
через 15 мин	для информации	85	84	84	88	79	82	83	77
через 30 мин	≥ 80 (минимальное значение - уровень 1), ≥ 75 (среднее значение - уровень 2), ≥ 60 (минимально значение - уровень 2)	93	95	94	99	94	93	92	94
через 45 мин	для информации	95	95	94	100	96	95	94	не исследовали
Микробиологическая чистота									
Бактерии	≤ 10 ³ КОЕ/г	не исследовали							
Дрожжи/грибы	≤ 10 ³ КОЕ/г	не исследовали							
Устойчивые к желчи грамотрицательные бактерии	≤ 10 ² КОЕ/г	не исследовали							
<i>E. coli</i>	отсутствует в 1 г	не исследовали							
<i>Salmonella</i>	отсутствует в 10 г	не исследовали							
<i>Staphylococcus aureus</i>	отсутствует в 1 г	не исследовали							

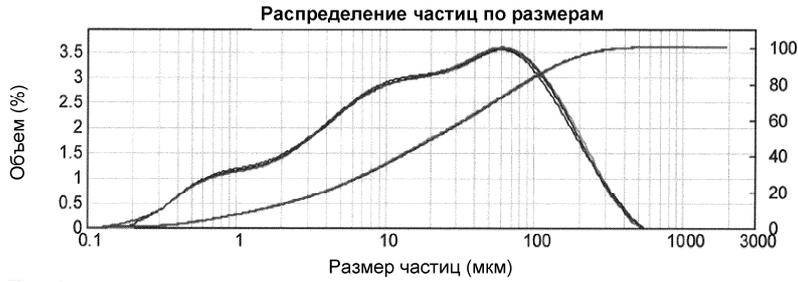
Фиг. 8в



Фиг. 9а



Фиг. 9б



Фиг. 9в

Исследуемые характеристики/требования	Исходный	Через 12 месяцев	Через 24 месяца	Через 36 месяцев	Оценка
Внешний вид твердое вещество от белого до желтого или коричневого цвета	белое твердое вещество	белое твердое вещество	почти белое твердое вещество	белое твердое вещество	изменений нет
Чистота					
Содержание родственных веществ, ВЭЖХ*					
Ди-п-толуоливая кислота ≤ 0,10%	0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,05% (< 0,01%)	изменений нет
Хиназолидинперазин ≤ 0,10%	< 0,01%	0,01%	0,01%	< 0,05% (0,01%)	изменений нет
Хиназолидинперазин ≤ 0,10%	0,01%	0,01%	< 0,02%	< 0,05% (0,02%)	изменений нет
Каждая неизвестная примесь ≤ 0,10%	ОВУ % < 0,01%	ОВУ %	ОВУ %	ОВУ % (0,01)	изменений нет
ОВУ – относительное время удерживания значение для сообщения: 0,01% (период 24 месяца)/0,05%		1,10 1,65	0,01 0,01	1,53 0,01	
Всего ≤ 1,5%	0,02%	0,04%	0,06%	< 0,05%	изменений нет
Чистота, энтальпийный избыток (ВЭЖХ), ЭИ ≥ 98,8%	99,9%	99,9%	99,9%	99,9%	изменений нет
Чистота, содержание воды ≤ 2,0%	1,05%	0,78%	0,83%	0,77%	изменений нет
Чистота, внешний вид раствора ≤ ВУ ₅ или Y ₅ или B ₅	< ВУ ₅ , < Y ₅ , < B ₅	затем > ВУ ₅ , затем Y ₅ , < B ₅	затем > ВУ ₅ , затем Y ₅ , между B ₅ и B ₅	< ВУ ₅ , затем B ₅	
Анализ с помощью ВЭЖХ, 97,0 - 102,0%, рассчитано для безводного и не содержащего растворитель вещества	99,5%	99,2%	98,6%	98,2%	изменений нет
Микробиологическая чистота	соответствует требованиям	не исследовали	не исследовали	не исследовали	--

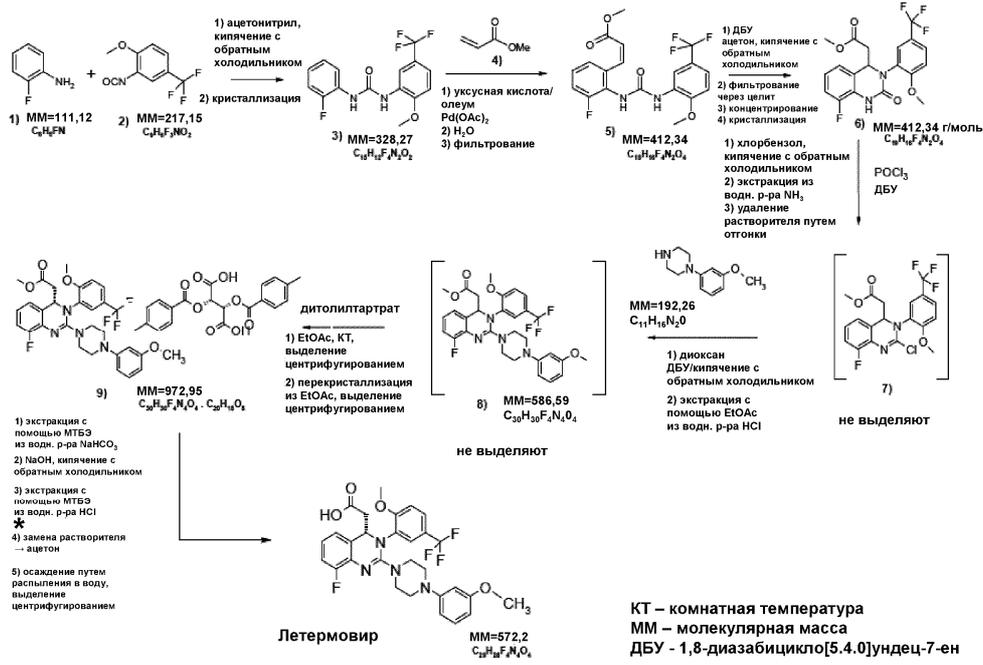
* значение для сообщения: 0,01%

Фиг. 10

Исследуемые характеристики	Исходный	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев	Через 24 месяца	Через 36 месяцев	Через 48 месяцев	Оценка
Внешний вид твердое вещество от белого до желтого или коричневого цвета	почти белое твердое вещество	белое твердое вещество	почти белое твердое вещество	почти белое твердое вещество	почти белое твердое вещество	белое твердое вещество	белое твердое вещество	белое твердое вещество	белое твердое вещество	изменений нет
Чистота										
Содержание родственных веществ, ВЭЖХ*										
Ди-п-толуоливая кислота ≤ 0,10%	0,04%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,01%	< 0,01%	< 0,01%	
Хиназолидинперазин ≤ 0,10%	0,02%	0,03%	0,03%	< 0,01%	0,02%	0,02%	0,02%	0,03%	0,03%	
Хиназолидинперазин ≤ 0,10%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	
Каждая неизвестная примесь ≤ 0,10% ОВУ										
0,52	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,01%	
0,84	< 0,01%	0,02%	0,02%	0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,01%	
1,10	< 0,01%	0,03%	0,03%	0,03%	0,02%	< 0,01%	< 0,01%	0,03%	0,02%	
1,13	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,03%	< 0,01%	0,03%	0,02%	
1,21	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	
1,56	< 0,01%	0,01%	0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	
1,63	< 0,01%	< 0,01%	0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,02%	
Всего ≤ 1,5%	0,06%	0,09%	0,10%	0,08%	0,04%	0,06%	0,04%	0,10%	0,13%	суущественных изменений нет
Чистота, энтальпийный избыток (ВЭЖХ), ЭИ ≥ 98,8%	99,9%	99,9%	99,9%	99,8%	99,8%	99,8%	99,8%	99,8%	99,8%	изменений нет
Содержание воды ≤ 2,0%	0,92%	0,63%	0,62%	0,51%	0,73%	0,36%	0,48%	0,59%	0,51%	незначительное уменьшение
Внешний вид раствора ≤ ВУ ₅ или Y ₅ или B ₅	< ВУ ₅ , < Y ₅ , < B ₅	= ВУ ₅ , < Y ₅ , < B ₅	< ВУ ₅ , < Y ₅ , < B ₅	< ВУ ₅ , < Y ₅ , < B ₅	< ВУ ₅ , < Y ₅ , < B ₅	< ВУ ₅ , < Y ₅ , < B ₅	< ВУ ₅ , < Y ₅ , < B ₅	< ВУ ₅ , < Y ₅ , < B ₅	< ВУ ₅ , < Y ₅ , < B ₅	изменений нет
Анализ с помощью ВЭЖХ, 97,0 - 102,0%, не содержащее воду и растворитель вещества	100,7%	100,8%	99,8%	101,2%	99,6%	99,8%	100,4%	98,4%	101,1%	изменений нет

* значение для сообщения: 0,01%

Фиг. 11



Фиг. 12

