

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392751 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.22(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.05.06

(54) КОМПОЗИЦИИ 2,4,6-ТРИФТОР-N-[6-(1-МЕТИЛПИПЕРИДИН-4-КАРБОНИЛ)ПИРИДИН-2-ИЛ]БЕНЗАМИДА ГЕМИСУКЦИНАТА С МАСКИРОВАННЫМ ВКУСОМ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ ТАБЛЕТКИ ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ В ПОЛОСТИ РТА

(31) 63/185,554

(72) Изобретатель:

(32) 2021.05.07

Аллгайер Мэтью Карл, Буттербах

(33) US

Адам Шейн, Терник Роберт Луис (US)

(86) PCT/US2022/028003

(74) Представитель:

(87) WO 2022/236004 2022.11.10

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина

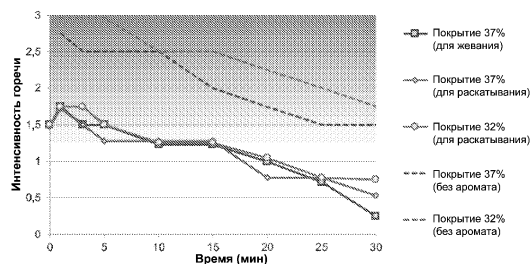
(71) Заявитель:

Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,

ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) В настоящем изобретении предложены новая фармацевтическая композиция с приемлемыми вкусовыми качествами в форме 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида гемисукцината с маскированным вкусом и содержащие ее таблетки для рассасывания в полости рта. Таблетки для рассасывания в полости рта с маскированным вкусом по настоящему изобретению значительно ослабляют сильный горький вкус ласмидитана и позволяют назначать эту форму препарата пациентам с мигренью, в частности пациентам детского возраста и пациентам, испытывающим тошноту из-за приступов мигрени.



A1

202392751

202392751

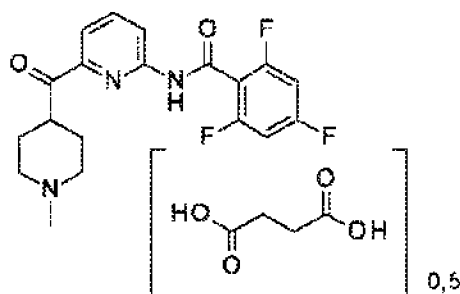
A1

КОМПОЗИЦИИ 2,4,6-ТРИФТОР-N-[6-(1-МЕТИЛПИПЕРИДИН-4-КАРБОНИЛ)ПИРИДИН-2-ИЛ]БЕНЗАМИДА ГЕМИСУКЦИНАТА С МАСКИРОВАННЫМ ВКУСОМ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ ТАБЛЕТКИ ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ В ПОЛОСТИ РТА

Варианты осуществления настоящих изобретений относятся к областям химии

5 фармацевтических композиций и обеспечивают композиции с покрытием, способы получения и составы для рассасываемых в полости рта препаратов гемисукцинатной соли 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида, агониста 5-HT_{1F}-рецептора и форм препаратов, полученных этими способами, а также к их применению для быстрого перорального введения ласмидитана при лечении мигрени.

10 В октябре 2019 г. в Управлении по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США одобрили применение таблеток REYVOW® (ласмидитан) по 50 и 100 мг для неотложного лечения по необходимости мигрени с аурой или без нее у взрослых. Ласмидитан представляет собой селективный и сильнодействующий агонист 5-HT_{1F}-рецептора (см., например, Rubio-Beltrán et al., *Pharmacol Ther* 2018; 186:88–97, и *Lasmiditan for the Treatment of Migraine*, Capi, M. et al., *Expert Opinion Investigational Drugs*, (2017), Vol. 26, № 2, 227–234). Ласмидитан (COL 144, LY 573144, регистрационный номер CAS 439239-90-4) может быть химически описан как 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид. В патенте США № 7423050 и в публикации США № 20080300407 описана гемисукцинатная соль 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида, имеющая структурную формулу:



20

В настоящее время доступная твердая дозированная форма ласмидитана гемисукцината, представляющая собой таблетку, приемлема для лечебных целей. Однако такая твердая дозированная форма и сильно горький вкус ласмидитана вызывают серьезные проблемы при соблюдении указаний по применению пациентами, которые не могут или не желают принимать существующую твердую дозированную форму этого соединения. Твердая дозированная форма по существу вызывает сложности у детей младшего возраста и пациентов с мигренью, испытывающих тошноту при глотании. Хотя существует множество способов подавления определенного нежелательного вкуса лекарственных средств, нет универсального состава, способного решить эту проблему из-за уникальных свойств различных лекарственных средств. В настоящее время отсутствует информация о разработке таблеток для рассасывания в полости рта (ODT) с маскированным вкусом для ласмидитана.

30

Описанный в данной патентной заявке состав таблеток для рассасывания в полости рта с покрытием для маскирования вкуса ласмидитана решает эту потребность. Существует потребность в разработке приятной на вкус рассасываемой в полости рта дозированной формы ласмидитана для уменьшения или устранения его сильно горького вкуса и других нежелательных вкусовых качеств, а также для исключения сложностей с проглатыванием твердых дозированных форм, таких как таблетки.

Доступные в настоящее время на рынке дозированные формы ласмидитана представляют собой таблетки с немедленным высвобождением, которые обеспечивают быстрое начало действия (время до ослабления симптомов), которое составляет около 2 часов. Лечение мигрени осложняется тем, что триггеры мигрени часто не известны, а временные рамки мигрени трудно прогнозировать. Таким образом, удобство приема препарата имеет решающее значение для лечения. Большинство твердых пероральных дозированных форм предназначены для проглатывания целиком и требуют одновременного приема жидкости для облегчения проглатывания, что снижает удобство введения. К распространенным симптомам мигрени относится тошнота, затрудняющая пероральное введение лекарственных средств. Если дозированная форма требует проглатывания жидкости или если дозированная форма имеет плохие вкусовые качества, страдающий мигренью может неохотно принимать лечение, и/или лекарственное средство может дополнительно усиливать тошноту. Кроме того, мигрень является одним из наиболее распространенных симптомов в отделениях неотложной помощи, и пациенты часто испытывают трудности с приемом таблетки из-за тошноты и/или рвоты. По существу многие взрослые и особенно дети имеют трудности с проглатыванием таблеток даже при одновременном приеме жидкости. В тех случаях, когда присутствует дисфагия, желательны дозированные формы, отличные от таблеток с немедленным высвобождением, которые легче проглатываются и в то же время обладают хорошими вкусовыми качествами. Вышеупомянутые проблемы с пероральной доставкой препаратов от мигрени взрослым и особенно пациентам детского возраста можно решить с помощью таблеток, рассасываемых в полости рта или диспергируемых в полости рта, если состав и факторы эффективности, необходимые для такой таблетки, могут отвечать соответствующим требованиям. Когда форма таблеточного препарата для рассасывания в полости рта выполнена с возможностью приема без необходимости одновременного приема жидкости, она представляет собой клинически преимущественное решение для человека, страдающего мигренью. Эти ODT предназначены для быстрого растворения или растворения в небольшом объеме слюны во рту на мелкие частицы, которые легко проглатываются без необходимости приема дополнительной жидкости для облегчения проглатывания.

Однако разработка ODT представляет собой много существенных технических проблем, к которым, в первую очередь, относятся вкус или вкусовые качества. Соединения, такие как активные фармацевтические ингредиенты, имеют вкусовые профили, которые варьируются, и некоторые из них весьма нежелательны. Неприемлемый вкус многих лекарственных препаратов часто требует использования стратегий маскирования вкуса, в том числе добавление ароматизаторов, подсластителей, комплексообразователей, или других подходов для маскирования неприятного

вкуса лекарства. В некоторых случаях существуют и другие негативные органолептические свойства, связанные с лекарственным препаратом, такие как раздражение тригеминального нерва, покалывание на языке и жжение в горле, что делает разработку вкусных качеств ODT еще более сложной задачей. Непростая задача составления лекарственных препаратов в форме ODT
5 дополнительно усложняется, когда рассматриваемое лекарство является высокорастворимым и требуется доза, превышающая несколько десятков миллиграмм. Сведение к минимуму негативных органолептических свойств высокодозированных высокорастворимых лекарственных средств с плохими вкусовыми качествами представляет собой проблему до такой степени, что специалист в данной области не может прогнозировать успешное составление клинически приемлемой формы
10 препарата ODT для соединения с очень неприятным вкусом.

Способ применения подсластителей и ароматизирующих агентов для улучшения вкуса лекарственного средства является одним из наиболее широко используемых подходов к маскированию вкуса, особенно в случае детских составов, таких как жевательные таблетки и жидкие лекарственные формы. Однако этот подход не очень эффективен для чрезвычайно горьких и
15 высокорастворимых в воде лекарственных средств. (См., например, Approaches of taste masking. Vishani et al, International Journal of Pharmacy and Integrated Life Sciences, April 2013, Vol I (5), p. 48-61). Было обнаружено, что ласмидитан является чрезвычайно горьким и высокорастворимым в воде лекарственным средством. Кроме того, ласмидитан обладает продолжительным горьким вкусом. Таким образом, ожидаемы значительные сложности в получении дозированной формы ласмидитана
20 с приемлемыми вкусовыми качествами ODT. Однако авторы настоящего изобретения неожиданно разработали фармацевтические композиции с маскированным вкусом для ласмидитана в таблетках для рассасывания в полости рта. Формы препарата ODT обеспечивают соответствующие требованиям дозированные формы, особенно подходящие для детского возраста и пациентов с мигренью, у которых возникает тошнота и рвота при попытке проглатывания твердых таблеток
25 вместе с жидкостями. Безопасное и эффективное лечение мигрени ласмидитаном для пациентов, не способных принимать традиционные таблетки для перорального применения, будет обеспечено за счет доступности таблетки для рассасывания в полости рта, которая не требует проглатывания таблетки. Решение для этой неудовлетворенной потребности представлено в настоящем описании в контексте недавно одобренного препарата для лечения мигрени ласмидитана.

30 **Описание сущности изобретения**

Настоящее описание относится к фармацевтическим композициям ласмидитана с маскированным вкусом. В частности, настоящее описание относится к фармацевтическим композициям с маскированным вкусом, включающим в себя терапевтически эффективное количество частиц ласмидитана с маскированным вкусом, содержащих ласмидитан или его
35 фармацевтически приемлемую соль, и при этом частицы покрыты одним или более маскирующими вкус слоями для маскирования вкуса ласмидитана, причем указанный маскирующий вкус слой содержит по меньшей мере один нерастворимый в воде полимер. Предпочтительно нерастворимый в воде полимер представляет собой покрытие, имеющее противоположную энтеральную

растворимость. Предпочтительно покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, представляет собой покрытие Kollicoat® Smartseal 30 D. В варианте осуществления в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая ласмидитан или его фармацевтически приемлемую соль и покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость. В варианте осуществления в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая ласмидитана гемисукцинат и покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость. В варианте осуществления в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая ласмидитана гемисукцинат и покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, причем покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, представляет собой покрытие Kollicoat® Smartseal 30 D, которое включает в себя сополимер метилметакрилата-ди(этил)аминоэтилметакрилата. В варианте осуществления в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая ласмидитана гемисукцинат, причем ласмидитан содержит гранулированные частицы, имеющие диапазон размеров от около 50 до около 275 мкм, и покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, при этом покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, представляет собой покрытие Kollicoat® Smartseal 30 D. В варианте осуществления в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая ласмидитана гемисукцинат, причем ласмидитан содержит гранулированные частицы, имеющие диапазон размеров от около 50 до около 275 мкм, при этом подлежащий покрытию ласмидитан дополнительно содержит тальк и покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, причем покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, представляет собой покрытие Kollicoat® Smartseal 30 D, при этом конечные частицы с покрытием имеют диапазон размеров от около 75 до около 300 мкм.

В варианте осуществления в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая ласмидитана гемисукцинат, причем ласмидитан содержит гранулированные частицы, имеющие диапазон размеров от около 50 до около 275 мкм, при этом композиция дополнительно имеет уровень покрытия около 20–40% после нанесения покрытия Kollicoat® Smartseal 30 D.

В варианте осуществления в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая ласмидитана гемисукцинат, причем ласмидитан содержит гранулированные частицы, имеющие диапазон размеров от около 50 до около 275 мкм, при этом композиция дополнительно имеет уровень покрытия около 37% после нанесения покрытия Kollicoat® Smartseal 30 D.

В варианте осуществления в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая ласмидитана гемисукцинат, причем ласмидитан содержит гранулированные частицы, имеющие диапазон размеров от около 50 до около 275 мкм, при этом подлежащий покрытию ласмидитан дополнительно содержит тальк и покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, причем покрытие, имеющее противоположную

энтеральную растворимость, представляет собой покрытие Kollicoat® Smartseal 30 D, при этом конечные частицы с покрытием имеют диапазон размеров от около 75 до около 300 мкм, которая дополнительно включает в себя:

- 5 (i) около 55,5% масс./масс. ласмидитана гемисукцината,
- (ii) около 6,0% масс./масс. гипромеллозы (ГПМЦ),
- (iii) около 0,15% масс./масс. лаурилсульфата натрия,
- (iv) около 2,8% масс./масс. триэтилцитрата,
- (v) около 18,6% масс./масс. Kollicoat® Smartseal 30 D и
- (vi) около 16,9% масс./масс. талька.

10 В варианте осуществления в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая ласмидитана гемисукцинат, причем ласмидитан содержит гранулированные частицы, имеющие диапазон размеров от около 50 до около 275 мкм, при этом подлежащий покрытию ласмидитан дополнительно содержит тальк и покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, причем покрытие, имеющее противоположную

15 энтеральную растворимость, представляет собой покрытие Kollicoat® Smartseal 30 D, при этом конечные частицы с покрытием имеют диапазон размеров от около 75 до около 300 мкм, а также вещество для улучшения растворения таблеток и смазывающее вещество.

В варианте осуществления в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая ласмидитана гемисукцинат, причем ласмидитан содержит

20 гранулированные частицы, имеющие диапазон размеров от около 50 до около 275 мкм, при этом подлежащий покрытию ласмидитан дополнительно содержит тальк и покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, причем покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, представляет собой покрытие Kollicoat® Smartseal 30 D, при этом конечные частицы с покрытием имеют диапазон размеров от около 75 до около 300 мкм, причем

25 композиция дополнительно содержит тальк, Pharmaburst® 500 и стеарилфумарат натрия.

В варианте осуществления в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая ласмидитана гемисукцинат, причем ласмидитан содержит

30 гранулированные частицы, имеющие диапазон размеров от около 50 до около 275 мкм, при этом подлежащий покрытию ласмидитан дополнительно содержит тальк и покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, причем покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, представляет собой покрытие Kollicoat® Smartseal 30 D, при этом конечные частицы с покрытием имеют диапазон размеров от около 75 до около 300 мкм, причем композиция дополнительно содержит тальк, Pharmaburst® 500 и стеарилфумарат натрия, и при этом композиция дополнительно содержит подсластитель и ароматизирующий агент.

35 В варианте осуществления в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая ласмидитана гемисукцинат, причем ласмидитан содержит гранулированные частицы, имеющие диапазон размеров от около 50 до около 275 мкм, при этом подлежащий покрытию ласмидитан дополнительно содержит тальк и покрытие, имеющее

противоположную энтеральную растворимость, причем покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, представляет собой покрытие Kollicoat® Smartseal 30 D, при этом конечные частицы с покрытием имеют диапазон размеров от около 75 до около 300 мкм, причем композиция дополнительно содержит тальк, Pharmaburst® 500 и стеарилфумарат натрия, и при этом композиция дополнительно содержит ароматизирующий агент «Аспартам» и «Вишня».

В варианте осуществления в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая ласмидитана гемисукцинат, причем ласмидитан содержит гранулированные частицы, имеющие диапазон размеров от около 50 до около 275 мкм, при этом подлежащий покрытию ласмидитан дополнительно содержит тальк и покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, причем покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, представляет собой покрытие Kollicoat® Smartseal 30 D, при этом конечные частицы с покрытием имеют диапазон размеров от около 75 до около 300 мкм, причем композиция дополнительно содержит тальк, Pharmaburst® 500 и стеарилфумарат натрия, и при этом композиция дополнительно содержит ароматизирующий агент «Аспартам» и «Вишня», причем композиция дополнительно включает в себя:

- (i) около 40,2% масс./масс. ласмидитана гемисукцината с покрытием Kollicoat® Smartseal 30 D (уровень покрытия 37%),
- (ii) около 0,80% масс./масс. талька,
- (iii) около 54,0% масс./масс. Pharmaburst® 500,
- (iv) около 2,0% масс./масс. стеарилфумарата натрия,
- (v) около 1,0% масс./масс. ароматизатора «Вишня» и
- (vi) около 2,0% масс./масс. «Аспартама».

В варианте осуществления в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая ласмидитана гемисукцинат, причем ласмидитан содержит гранулированные частицы, имеющие диапазон размеров от около 50 до около 275 мкм, при этом подлежащий покрытию ласмидитан дополнительно содержит тальк и покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, причем покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, представляет собой покрытие Kollicoat® Smartseal 30 D, при этом конечные частицы с покрытием имеют диапазон размеров от около 75 до около 300 мкм, причем композиция дополнительно содержит тальк, Pharmaburst® 500 и стеарилфумарат натрия, и при этом композиция дополнительно содержит ароматизирующий агент «Аспартам» и «Вишня», причем композиция дополнительно включает в себя:

- от около 37% до 46% масс./масс. ласмидитана гемисукцината с покрытием Kollicoat® Smartseal 30 D,
- от около 47% до 58% масс./масс. Pharmaburst® 500,
- от около 3,9% до 4,9% масс./масс. смеси ароматизирующих агентов «Аспартам»/«Вишня» («Аспартам» около 68% и «Вишня» около 32% масс./масс.); и
- от около 1,3% до 1,7% масс./масс. стеарилфумарата натрия.

композиция дополнительно включает в себя таблетку для рассасывания в полости рта, при этом таблетка дополнительно содержит единичную дозу 100 мг.

5 В варианте осуществления в настоящем описании предложен способ лечения мигрени у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества композиции в соответствии с любым из приведенных выше вариантов осуществления композиций ласмидитана.

В варианте осуществления в настоящем описании предложена композиция в соответствии с любым из приведенных выше вариантов осуществления композиций ласмидитана для применения в терапии.

10 В варианте осуществления в настоящем описании предложена композиция в соответствии с любым из приведенных выше вариантов осуществления композиций ласмидитана для применения в лечении мигрени.

Настоящее описание также относится к таблетке для рассасывания в полости рта (ODT) с немедленным высвобождением (IR), содержащей терапевтически эффективное количество частиц ласмидитана, причем каждая частица содержит 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, с покрытием из одного или более маскирующих вкус слоев, при этом маскирующий вкус слой содержит нерастворимый в воде полимер. В настоящем описании предложена фармацевтическая композиция с приемлемыми вкусовыми качествами в форме 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамида гемисукцината с маскированным вкусом и содержащие ее таблетки для рассасывания в полости рта.

В настоящем описании дополнительно предложена спрессованная таблетка для рассасывания в полости рта, содержащая вещество для улучшения растворения таблеток и множество звеньев, содержащих:

- 25 i) множество частиц, содержащих терапевтически эффективное количество ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли;
- ii) покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, на частицах, содержащее полимер, имеющий противоположную энтеральную растворимость, с количественным уровнем покрытия от 20% до 40%;
- 30 причем вещество для улучшения растворения таблеток и множество звеньев спрессовывают в таблетку для рассасывания в полости рта, имеющую хрупкость 1% или менее при приложении усилия сжатия от 6 кН до 50 кН во время изготовления таблетки.

В настоящем описании дополнительно предложен способ изготовления таблетки для рассасывания в полости рта по любому из приведенных выше вариантов осуществления, включающий:

- 35 а) получение множества частиц, содержащих терапевтически эффективное количество ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли;

- b) нанесение на частицы покрытия, содержащего полимер, имеющий противоположную энтеральную растворимость, на стадии (a) с получением таким образом множества звеньев;
- c) смешивание множества звеньев стадии (b) с по меньшей мере одним эксципиентом таблетки, содержащим вещество для улучшения растворения таблеток, с получением таким образом смеси;
- d) смешивание смеси, полученной на стадии (c), с ароматизатором и подсластителем с получением смеси с маскированным вкусом;
- e) смешивание смеси с маскированным вкусом с сухим смазывающим веществом; и
- f) спрессовывание смеси, полученной на стадии (e), с получением таким образом спрессованной таблетки для рассасывания в полости рта.

В настоящем описании также предложены способы получения композиций с маскированным вкусом и композиций ODT, а также способы применения настоящих композиций для лечения пациента с приступами мигрени. Таблетки для рассасывания в полости рта с маскированным вкусом по настоящему описанию значительно ослабляют сильный горький вкус ласмидитана и позволяют назначать эту форму препарата пациентам с мигренью, в частности пациентам детского возраста и пациентам, испытывающим тошноту из-за приступов мигрени.

Настоящее описание относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей ласмидитан с маскированным вкусом или его фармацевтически приемлемую соль, включенной в таблетку для рассасывания в полости рта (ODT), причем предпочтительно эта таблетка растворяется в течение около 30 секунд. В настоящем описании дополнительно предложены ODT, обладающие требуемой механической прочностью и требуемыми профилями высвобождения *in vitro*, содержащие ласмидитан с маскированным вкусом вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Подробное описание

Следующее описание включает информацию, полезную для понимания настоящего описания.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

При использовании выше и во всем тексте настоящего описания следующие термины и сокращения, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения. Используемый в настоящем документе термин «лекарственное средство», «активный», «активный ингредиент» или «активный фармацевтический ингредиент» включает в себя любое фармацевтически приемлемое и терапевтически эффективное соединение или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительное соединение по настоящему описанию представляет собой 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]-бензамид. Предпочтительное соединение по настоящему описанию представляет собой 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензида гемисукцинат. Предпочтительное соединение по настоящему описанию представляет собой 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензида гемисукцинат в твердой форме А. Предпочтительное соединение по настоящему

описанию представляет собой 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида гемисукцинат в твердой форме D.

Способы получения ласмидитана и солей, а также некоторых их полиморфных форм, составов и дозированных форм известны специалистам в данной области и описаны, например в WO 2003/084949, WO 2011/123654, WO 2018/106657 и WO 2021/007155. В настоящем контексте используемые формы ласмидитана (также упоминаемого как LY573144) включают в себя его фармацевтически приемлемые соли, включая, без ограничений, моногидрохлоридную соль 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]бензамида и гемисукцинатную соль 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида. Способ синтеза для получения гемисукцинатной соли 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиридин-2-ил]бензамида был описан ранее (см., например, WO 2021/007155).

«Фармацевтически приемлемые соли» или «фармацевтически приемлемая соль» относятся к относительно нетоксичной неорганической и органической соли или солям соединения по настоящему описанию. Специалистам в данной области понятно, что соединения по настоящему описанию могут образовывать соли. Соединения по настоящему изобретению содержат основные гетероциклы и соответственно вступают в реакцию с любыми из множества неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей. Такие фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли и общие методики их получения хорошо известны в данной области. См., например, P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2008); S.M. Berge, et al., Pharmaceutical Salts, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 66, No. 1, January 1977.

Используемый в настоящем документе термин «покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость» означает в самом широком смысле полимеры, имеющие противоположную энтеральную растворимость, используемые в качестве барьерного покрытия. Используемый в настоящем документе термин «покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость» относится к покрытию, содержащему «полимер, имеющий противоположную энтеральную растворимость», относящийся к чувствительным к pH полимерам, которые нерастворимы при значениях pH, превышающих значения, обнаруживаемые в желудке, т. е. при значениях pH более 5,0, но при этом растворимы при кислотных значениях pH. Таким образом, подходящие полимеры, имеющие противоположную энтеральную растворимость, нерастворимы в ротовой полости и растворимы в желудке. В некоторых вариантах осуществления полимер, имеющий противоположную энтеральную растворимость, представляет собой сополимер гидрофобных мономеров и/или основных мономеров; не имеющие ограничительного характера примеры таких полимеров, имеющих противоположную энтеральную растворимость, описаны в заявке на патент США № 2006/0134054. В определенных вариантах осуществления мономер представляет собой сложный эфир акриловой или метакриловой кислоты, содержащий, без ограничений, метил (мет)акрилат, бензил (мет)акрилат, додецил (мет)акрилат, октил (мет)акрилат, циклогексил (мет)акрилат, фенил (мет)акрилат, третичный бутил (мет)акрилат, бутил (мет)акрилат,

этилгексил (мет)акрилат, пропил (мет)акрилат или их комбинации. Каждый возможный вариант представляет собой отдельный вариант осуществления. В других вариантах осуществления мономер представляет собой замещенный сложный эфир акриловой или метакриловой кислоты, содержащий, без ограничений, диметиламиноэтил (мет)акрилат, диэтиламиноэтил (мет)акрилат, пиперидинэтил (мет)акрилат, трет-бутиламиноэтил (мет)акрилат, EUDRAGIT® E 100, Eudragit® EPO или их комбинации. Каждый возможный вариант представляет собой отдельный вариант осуществления.

Предпочтительные покрытия, имеющие противоположную энтеральную растворимость, в настоящих вариантах осуществления включают в себя покрытие Kollicoat® Smartseal 30 D или Kollicoat® Smartseal 100 P (номер BASF PRD (номер препарата), обозначаемый как 30492630 для Kollicoat® Smartseal 30 D и 30585559 для Kollicoat® Smartseal 100 P). Покрытие Kollicoat® Smartseal 100 P можно наносить с использованием марки 100 P (порошка) с применением органической системы растворителей (например, спирта или ацетона). Особенно предпочтительными покрытиями, имеющими противоположную энтеральную растворимость, по настоящим вариантам осуществления являются покрытия Kollicoat® Smartseal 30 D (дисперсия 30%). Используемый в настоящем документе термин «звено» относится к нанесению покрытия, содержащего полимер, имеющий противоположную энтеральную растворимость, на гранулированные частицы ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли с получением таким образом множества звеньев активного фармацевтического ингредиента (АФИ) с покрытием.

В данном контексте термин «пациент» относится к человеку. В настоящем контексте термины «лечение», «лечить» или «устранение» предназначены для описания всех процессов, в которых может иметь место замедление, прекращение, остановка, сдерживание или блокирование развития существующего расстройства и/или уменьшение его симптомов, но не обязательно означают полное исключение всех симптомов. В настоящем контексте термин «эффективное количество» ласмидитана относится к количественной величине, т. е. к дозе, которая эффективна при лечении мигрени у пациента. Предпочтительное «эффективное количество» определяют как количество, которое может обеспечивать лечение или исключение у пациента признаков и симптомов приступа мигрени по сравнению с пациентом без лечения. Предпочтительные количества ласмидитана включают в себя диапазон от 25 до 200 мг и единичные дозы 25 мг, 50 мг, 100 мг и 200 мг.

«Доза» относится к заранее определенному количеству ласмидитана, рассчитанному для получения желаемого терапевтического эффекта у пациента. В настоящем контексте «мг» относится к миллиграмму. При использовании в данном документе, дозы, описанные в мг, относятся к активному фармацевтическому ингредиенту ласмидитану как эквиваленту в виде свободного основания по массе, например, доза «100 мг» относится к 100 мг активного фармацевтического ингредиента ласмидитана как эквиваленту в виде свободного основания. В контексте настоящего описания данная доза может быть интерпретирована как описание доз около указанного количества в том смысле, что дозы, которые выше или ниже указанной дозы на значение в пределах 10 процентов, аналогично предусмотрены для обеспечения подходящих терапевтических схем

таким же образом, что и указанная доза. Фармацевтическая композиция ласмидитана по настоящему описанию может быть представлена в нерасфасованной или в единичной дозированной форме.

Особенно преимущественно составлять фармацевтические композиции ласмидитана в единичной дозированной форме для простоты введения и равномерности дозирования. Термин «единичная дозированная форма» в контексте настоящего документа относится к физически дискретным единицам, приемлемым для применения в качестве единичных доз для субъекта, подлежащего лечению; причем каждая единица содержит предварительно определенное количество активного соединения ласмидитана, рассчитанное на получение требуемого терапевтического эффекта в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Единичная дозированная форма может представлять собой, например, таблетку для рассасывания в полости рта, содержащую предпочтительную дозу ласмидитана, такую как 25 мг, 50 мг, 100 мг и 200 мг.

В вариантах осуществления в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая количество ласмидитана в форме ODT, как описано в настоящем документе, причем указанное количество составляет от 25 мг до 200 мг на дозу. В вариантах осуществления в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая количество ласмидитана в форме ODT, как описано в настоящем документе, причем указанное количество составляет 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг или 200 мг на дозу. Вышеуказанные дозы рассчитаны на взрослого человека со средним весом, и/или меньшие дозы будут приемлемыми для лиц с меньшим весом, например для пожилых или детей.

В вариантах осуществления настоящего описания пациентом является человек, у которого диагностировано состояние или расстройство, требующее лечения с помощью фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек, охарактеризованный как имеющий риск возникновения состояния или расстройства, при котором назначают введение фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. В тех случаях, когда расстройства, которые можно лечить способами согласно настоящему описанию, являются известными по созданным и признанным классификациям, такими как мигрень, эпизодическая головная боль, хроническая головная боль, хронические кластерные головные боли и/или эпизодические кластерные головные боли, их классификации можно найти в различных источниках. Например, в настоящее время в четвертом издании диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-IVTM) (1994, American Psychiatric Association, Вашингтон, округ Колумбия) предложен диагностический инструмент для определения многих расстройств, описанных в настоящем документе. Кроме того, классификация многих расстройств, описанных в настоящем документе, представлена в Международной классификации заболеваний, десятое пересмотренное издание (ICD-10). Специалистам в данной области понятно, что существуют альтернативные номенклатуры, нозологии и системы классификации расстройств, описанных в настоящем документе, включая те, которые описаны в DSM-IV и ICD-10, и что системы терминологии и классификации развиваются вместе с медицинским научным прогрессом. У пациентов с мигренью может быть дополнительно

диагностирована мигрень с аурой или без нее (1,1 и 1,2), как определено Международным обществом головной боли (IHS), International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, (ICHD-3) beta version (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), Cephalalgia 2013; 33: 629-808). В некоторых вариантах осуществления у пациента-человека
5 диагностирована эпизодическая мигрень до приема ласмидитана для лечения мигрени. В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента-человека была диагностирована хроническая мигрень до получения ласмидитана. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек испытывает различные ощущения ауры при мигренозных головных болях. В некоторых вариантах осуществления пациент-человек не испытывает ощущений ауры при мигренозных головных болях.

10 В настоящем документе «мигрень» включает в себя, без ограничений, приступы мигрени. В настоящем документе «приступ мигрени» относится к следующему описанию. Симптомы могут перекрываться в пределах различных фаз приступа мигрени, и не все пациенты испытывают одинаковые клинические проявления. В продромальной фазе большинство пациентов имеют ранние симптомы, которые могут предшествовать фазе головной боли в течение периода времени до
15 72 часов. Они включают в себя изменения настроения и активности, раздражительность, усталость, тягу к еде, периодическую зевоту, скованность мышц шеи и фонофобию. Указанные симптомы могут хорошо переноситься в фазу ауры, головную боль и даже в постдромальную фазу. Некоторые пациенты испытывают фазу ауры, причем около трети пациентов испытывает временную неврологическую недостаточность во время приступов. ICHD-3 определяет ауру как 1 или более
20 временных, полностью обратимых неврологических недостаточностей, из которых по меньшей мере 1 должна иметь одностороннюю локализацию, которая развивается в течение 5 минут или более, и каждая из таких недостаточностей продолжается от 5 до 60 минут. При этом зрительная аура, которая может демонстрировать положительные (мерцающая скотома), отрицательные (скотома) проявления или оба проявления, встречается в более чем 90% случаев, и могут также возникать
25 наиболее распространенные симптомы сенсорной, двигательной, речевой недостаточности, симптомы ауры со стороны ствола головного мозга и сетчатки. Преходящая волна нейрональной деполяризации коры головного мозга предположительно является патофизиологическим механизмом головного мозга, лежащим в основе клинического явления ауры мигрени. В фазе
30 головной боли приступы головной боли, которые могут продолжаться от 4 до 72 часов, сопровождаются тошнотой, фотофобией и фонофобией или тем и другим. Головная боль характеризуется как односторонняя, пульсирующая, с умеренной или тяжелой интенсивностью и усугубляется при физической активности; двух из этих характеристик достаточно для выполнения диагностических критериев. В постдромальной фазе характерные симптомы отражают симптомы, наблюдаемые во время продромальной фазы. Типичные постдромальные симптомы включают в
35 себя утомляемость, трудности с концентрацией внимания и ригидность затылочных мышц. Остается неясным, возникают ли указанные симптомы в продромальной фазе и сохраняются на протяжении всей фазы головной боли в постдромальной фазе, если они также могут возникать во время фазы головной боли или даже появляться после окончания фазы головной боли.

Термин «мигренозная головная боль» в контексте настоящего документа относится к головной боли, с аурой или без нее, продолжительностью ≥ 30 минут, с каждым из следующих обязательных признаков (А и В): А) по меньшей мере 2 из следующих характеристик головной боли: 1) односторонняя локализация, 2) пульсирующий характер, 3) умеренная или сильная интенсивность боли и 4) обострение при обычной физической активности или отказе от нее; И В) во время головной боли присутствует по меньшей мере одно из следующего: а) тошнота и/или рвота и/или б) фотофобия и фонофобия. «Вероятная мигренозная головная боль» в контексте настоящего документа относится к головной боли продолжительностью более 30 минут, с аурой или без нее, но без одного из признаков мигрени, указанных в определении ICHD-3 Международного общества головной боли.

Сокращения, перечисленные ниже, при использовании в настоящем документе имеют следующие значения. «Номер CAS» означает номер по реестру «Химической реферативной службы» (Chemical Abstracts Service). «час.» или «ч.» означает час или часы. «НБ» означает не более. «Комн. темп.» означает комнатную температуру / температуру окружающей среды. «с» означает секунду или секунды в качестве единицы времени. «масс./масс.» означает отношение массы к массе.

Композиции, процессы, формы препарата и варианты применения настоящего описания дополнительно описаны в некоторых предпочтительных вариантах осуществления, включая получение ласмидитана с покрытием, имеющим противоположную энтеральную растворимость, и таблеток для рассасывания в полости рта, содержащих ласмидитан с покрытием. Для включения в исследование биоэквивалентности (LAIA) была разработана коммерчески перспективная с приемлемыми вкусовыми качествами таблетка ласмидитана гемисукцината с маскированным вкусом для рассасывания в полости рта. Ласмидитан в настоящем описании относится к 2,4,6-трифтор-N-[6-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-2-пиридил]бензамиду как таковому. Конкретная соль, используемая в настоящем описании, представляет собой гемисукцинатную соль, однако в пределах вариантов осуществления настоящего описания находятся и другие соли, такие как гидрохлорид или другие подходящие соли.

Проблемы при получении таблеток ласмидитана для рассасывания в полости рта

Таблетки для рассасывания в полости рта (ODT) представляют собой твердые пероральные дозированные формы, которые быстро растворяются в слюне полости рта, что позволяет легко проглатывать лекарственный препарат без воды. Это имеет практическую значимость для пациентов с дисфагией (например, у детей), при заболеваниях, в которых симптомы могут препятствовать приему жидкости (тошнота) и когда желательно обеспечить удобство введения (мигрень). Однако при разработке составов ODT возникают проблемы, выходящие за рамки типичных критических характеристик качества таблеток с немедленным высвобождением (например, чистоты, эффективности). ODT также должны быть приятны пациенту на вкус для соблюдения режима приема; при этом первостепенное значение имеют быстрое растворение в полости рта и приятный

вкус таблеток. Настоящее описание решает эти проблемы и обеспечивает новые решения для формы препарата ODT для REYVOW® (ласмидитана) для детского и/или взрослого населения.

Ласмидитан является высокорастворимым (легко растворяется во рту), но имеет чрезвычайно горький вкус и другие негативные органолептические свойства, которые препятствуют традиционной разработке ODT. Для ласмидитана растворимость составляет от 35 до 9,8 мг/мл при pH от 5 до 6,8, что примерно соответствует диапазону pH в полости рта. Эффективная доза составляет от 25 до 200 мг в зависимости от веса пациента или других факторов. Исследование вкуса с использованием обученных дегустаторов вкуса и размельченных 50 мг (например, 2 x 50 мг) таблеток с немедленным высвобождением ласмидитана показало, что ласмидитан имеет очень плохие вкусовые качества. Чрезвычайная горечь, онемение во рту и другие негативные органолептические свойства присутствуют и сохраняются в течение 30 минут.

Таблица 1. Вкусовой профиль ласмидитана в зависимости от времени

Атрибут вкусового профиля / органолептическая характеристика	Интенсивность органолептической характеристики через определенное время после отхаркивания мокроты для дозы 100 мг ласмидитана*								
	Исх. уровень	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	25 мин	30 мин
Горечь	3	3	3	2,5	2,5	2,5	2	2	1,5
Меловой ароматический	1,5	1	0	0	0	0	0	0	0
Кислый	1,5	1	0	0	0	0	0	0	0
Полиэтиленоподобный ароматический	1,5	1,5	1	0	0	0	0	0	0
Ощущение мела во рту	1,5	1	0	0	0	0	0	0	0
Ощущение танина во рту	1,5	1,5	1	0	0	0	0	0	0
Покалывание на языке	1	1	1,5	1,5	от 1 до 1,5	1	0,5	0,5	0,5
Металлический ароматический	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1	1	0,5	0
Жжение в горле	0	1	1	1	1	1	0	0	0
Онемение во рту	0	0	1	1,5	1,5	1,5	1	1	1

*Шкала интенсивности находится в диапазоне от 0 (отсутствие интенсивности / не обнаруживается) до 3 (высокая интенсивность).

Вызывающие отвращение органолептические характеристики выше

слабой интенсивности (> 1) отчетливо ощущаются пациентами и часто считаются неприемлемыми.

Подходы к ограничению негативных органолептических свойств особенно невкусных лекарств могут включать нанесение барьерного покрытия на лекарственное вещество для предотвращения растворения в полости рта. Один из подходов заключается в использовании нерастворимой пленки, содержащей растворимые порообразующие агенты, такие как ацетат целлюлозы с полиэтиленгликолем или этилцеллюлоза с гипромеллозой. Задача этого подхода заключается в том, чтобы сбалансировать количество растворимого порообразователя с нерастворимым полимером для обеспечения надлежащего маскирования вкуса лекарственного средства с одновременным быстрым высвобождением в желудочно-кишечном тракте для обеспечения надлежащего быстрого всасывания и начала действия, что особенно важно для страдающих мигренью. Полимеры, имеющие противоположную энтеральную растворимость, также используют в качестве барьерного покрытия. Эти полимеры разработаны с возможностью быть нерастворимыми при pH слюны, но быстро растворяться при pH желудка. Кроме того, было продемонстрировано, что полимеры, имеющие противоположную энтеральную растворимость, являются порообразователями в нерастворимых при прочих равных условиях пленках.

В US5489436 приведен пример использования полимера, имеющего противоположную энтеральную растворимость, Eudragit® 100E в качестве порообразователя в нерастворимых пленках сложного эфира целлюлозы. Этот подход имеет ограничение: для определения оптимального количества чувствительного к pH порообразователя для включения в пленку, чтобы обеспечить хорошую эффективность маскирования вкуса и при этом не подвергать риску высвобождение *in vivo* из-за нерастворимого пленочного покрытия, требуются усилия. В случае лекарственных средств для облегчения симптомов мигрени любая задержка высвобождения лекарственного средства может привести к задержке абсорбции и задержке фармакодинамического эффекта. Идеальная маскирующая вкус пленка практически не позволит лекарственному средству высвободиться во рту, но обеспечит его мгновенное и полное высвобождение в ЖКТ аналогично традиционной таблетке с немедленным высвобождением.

Таблетки для рассасывания в полости рта должны также соответствовать другим ограничениям, таким как быстрое растворение. В руководстве FDA констатируется, что таблетки должны растворяться не более чем за 30 секунд с использованием традиционного тестирования на растворение в соответствии с рекомендациями общего раздела 711 Фармакопеи США (USP). В FDA также по существу рекомендуется, чтобы масса таблетки ODT не превышала 500 мг; однако в случае, если масса таблетки, предназначенной для применения в качестве ODT, составляет более 500 мг, ее способность эффективно выполнять функцию ODT должна быть основана на характеристиках препарата. Наконец, ODT должны быть достаточно твердыми и прочными, чтобы целостность и элегантность таблетки не нарушались во время изготовления, упаковывания или обращения с ней пациентом. Достижение этих требований для доз, превышающих несколько десятков мг, является затруднительным, поскольку многие из требуемых характеристик, таких как

твердость таблетки и быстрое растворение, противоречат друг другу; это означает, что мягкие таблетки растворяются быстро, но их сложно обрабатывать, и наоборот — твердые таблетки легко поддаются обработке, но отличаются медленным растворением.

5 **Композиции, составы таблеток для рассасывания в полости рта и формы препарата по настоящему описанию**

В настоящем описании описаны варианты осуществления формы таблетки для рассасывания в полости рта (ODT) ласмидитана, называемой в настоящем документе «ODT ласмидитана», пригодной для неотложного лечения мигрени у пациентов с аурой или без нее. Следующие препараты ODT-таблеток ласмидитана дополнительно иллюстрируют изобретение и представляют собой типичные препараты. Реагенты и исходные вещества легко доступны или могут быть легко синтезированы специалистом в данной области. Следует понимать, что приведенные ниже подготовительные синтезы и примеры представлены с целью иллюстрации и что специалисты в данной области техники могут делать различные модификации.

10 Получение лекарственного вещества с маскированным вкусом

15 Необработанное лекарственное средство ласмидитана гемисукцинат предпочтительно получают в диапазоне размеров от около 50 до не более 275 мкм, который подходит для покрытия мелких частиц. Следует понимать, что покрытие частиц менее около 50 мкм, которые в настоящем случае называются мелкими, не является по существу практичным или осуществимым. Большая площадь поверхности мелких частиц требует высокого уровня покрытия для маскирования вкуса и/или может требовать стадии гранулирования для связывания мелких частиц. Кроме того, признано, что продолжение существования мелких частиц должно быть сведено к минимуму во время нанесения покрытия, поскольку наличие мелких частиц может приводить к плохому конечному покрытию и нарушению эффективности маскирования вкуса. Кроме того, понятно, что частицы размером более 300 мкм нежелательны в ODT, поскольку они могут приводить к появлению песчаного вкуса в конечном продукте.

20 Мелкие частицы, как определено в настоящем документе, представляют собой частицы в общем диапазоне d_{10} около 50 мкм и d_{90} не выше около 275 мкм, а покрытие может быть выполнено несколькими способами, такими как коацервация и нанесение покрытия в псевдооживленном слое. Распространенным способом является использование устройств для нанесения покрытия в псевдооживленном слое типа Wurster, поскольку этот процесс по существу обеспечивает эффективный процесс нанесения покрытия и является хорошо изученным процессом. В варианте осуществления настоящего описания лекарственную субстанцию ласмидитана покрывают путем нанесения покрытия в псевдооживленном слое типа Wurster.

30 Определение размеров частиц известно специалисту в данной области, и можно использовать хорошо известные способы. Используемые материалы и оборудование могут включать в себя анализатор размеров частиц Malvern Mastersizer 3000 с модулем Aero S, систему диспергирования: стандартный диспергатор центрифугирования Вентури с микроротками и

применяющееся в настоящее время программное обеспечение для Windows или равноценное программное обеспечение Malvern Mastersizer 3000 (версия 3.0 или аналогичная). Измерения проводят с помощью стандартных процедур (см., например, Malvern Mastersizer 3000 Laser Diffraction Particle Size Distribution Analyzer Operation, Calibration, and Maintenance, текущая версия PPD SOP IO 237 и Light Diffraction Measurement of Particle Size, текущая версия USP) для расчета среднего значения d10, d50 и d90 для трех препаратов тестируемого образца.

В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления настоящего описания необработанное лекарственное средство сначала гранулируют / наносят промежуточное покрытие ГПМЦ Е5 перед нанесением верхнего слоя полимера, имеющего противоположную энтеральную растворимость. В раствор для нанесения покрытия также может быть включено поверхностно-активное вещество для обеспечения хорошей смачиваемости раствора покрытия на частице. Лаурилсульфат натрия является предпочтительным поверхностно-активным веществом. Стадия нанесения промежуточного покрытия / гранулирования служит как для связывания мелких частиц в гранулу, так и для обеспечения большей целостности ядра частиц, чтобы избежать истирания частиц во время нанесения покрытия, что позволяет повысить выход годной продукции и качество маскирующего вкуса покрытия.

В одном аспекте настоящее изобретение направлено на открытие композиции ласмидитана с покрытием, имеющим противоположную ей энтеральную растворимость, с включением ее в ODT, что обеспечивает баланс между маскированием вкуса *in vitro*, растворением *in vitro* (поддерживающим высокую скорость биодоступности), быстрым временем растворения и достаточной твердостью таблетки.

В настоящем описании предложена ODT, состоящая из лекарственной субстанции ласмидитана гемисукцината, покрытой эффективным количеством полимерного покрытия для маскирования вкуса, предпочтительно покрытия, имеющего противоположную энтеральную растворимость. Покрытия, имеющие противоположную энтеральную растворимость, определены в настоящем документе как полимерные или сополимерные покрытия, которые нерастворимы при pH, превышающем типичное значение для полости рта (как правило, pH от около 6 до 7), но растворимы в текучих средах желудка с более низким значением pH, например pH от 1,0 до около 3,5–5,0. Предпочтительно композиции по настоящему описанию содержат сополимерное покрытие метилметакрилата-ди(этил)аминоэтилметакрилата с противоположной энтеральной растворимостью, Kollicoat® Smartseal 30 D (доступно в продаже от компании BASF). Перед нанесением сополимерного покрытия беспримесную лекарственную субстанцию предпочтительно гранулируют с использованием инертного полимера, такого как гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ) или ГПМЦ, а предпочтительно ГПМЦ Е5. Для облегчения обработки к любому покрытию может быть добавлен тальк. Размер частиц исходного АФИ предпочтительно находится в диапазоне размеров от около 50 до 275 мкм для облегчения покрытия частиц при сохранении частиц с покрытием до такого размера, который не будет обеспечивать ощущения песчаного вкуса во рту в конечной дозированной форме. На полученную частицу с покрытием также может быть напылен

агент, препятствующий слеживанию, такой как коллоидный диоксид кремния или тальк, предпочтительно тальк, для сведения к минимуму слеживания при хранении.

- 5 Процесс нанесения покрытия облегчается за счет включения талька в суспензии покрытия для сведения к минимуму слипания частиц во время нанесения покрытия. Высокая слипаемость во время обработки приводит к повышенному склеиванию частиц друг с другом и агломерации частиц. Агломерация частиц снижает эффективность покрытия, что приводит к непостоянным профилям высвобождения лекарственного средства от партии к партии. Кроме того, если в процессе обработки происходит сильная слипаемость, гранулирование приводит к комкованию в твердые массы (или агломераты) более 300 мкм, которые будут обеспечивать ощущение песчаного вкуса во рту.
- 10 Предпочтительно, чтобы конечная частица с покрытием имела размеры в диапазоне от около 75 до 300 мкм для облегчения переработки в ODT, что позволяет избежать ощущения песчаного вкуса во рту для конечного препарата. При производстве ODT-таблеток ласмидитана можно использовать следующий состав единичной дозы для доз 25 мг, 50 мг и 100 мг.

Таблица 2

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)			% масс./масс.
	25 мг	50 мг	100 мг	
<u>Активный</u>				
Гемисукцинат ласмидитана с покрытием Kollicoat® Smartseal 30 D ^A	52,050	104,100	208,200	41,64%
<i>Ласмидитан в качестве свободной основы</i>	<i>25,000</i>	<i>50,000</i>	<i>100,000</i>	<i>20,00%</i>
<u>Другие ингредиенты</u>				
Pharmaburst® 500 ^B	65,575	131,150	262,300	52,46%
Аспартам	3,750	7,500	15,000	3,000%
N-C ароматизатор «Вишня», арт. (FONA международный код препарата 825.0062U)	1,750	3,500	7,000	1,400%
Стеарилфумарат натрия	1,875	3,750	7,500	1,500%
Общая масса (мг)	125,0	250,0	500,0	100%

- 15 ^A Количество лекарственной субстанции (промежуточного лекарственного препарата, АФИ с покрытием) основано на анализе активного ингредиента.

^B Количество Pharmaburst® 500 корректируют соответствующим образом для поддержания расчетной массы таблетки.

- 20 Ласмидитан с маскированным вкусом предпочтительно непосредственно спрессовывают с эксципиентами, приемлемыми для получения ODT. Эксципиенты могут представлять собой любые из тех, которые обычно используют при производстве ODT, такие как полиолы (маннит, сорбит),

- наполнители (крахмалы, микрокристаллическая целлюлоза), смазывающие вещества (стеарилфумарат натрия, стеарат магния, тальк), вещества для улучшения текучести (коллоидный диоксид кремния), вещества для улучшения растворения таблеток (кросповидон, кроскармеллоза натрия). Для упрощения обработки и оптимизации свойств таблетки предпочтительно можно
- 5 использовать совместно обрабатываемый эксципиент, предназначенный для ODT, такой как Pharmaburst® 500 (доступен в продаже от SPI Pharma). Можно также добавить ароматизаторы (мята, вишня, перечная мята) и подсластители (аспартам, сукралоза, неотам), что характерно для препаратов ODT. Предпочтительным ароматизатором является ароматизатор «Вишня» FONA N-C Cherry Berry, АРТ. № 825.0062U. Предпочтительным подсластителем является аспартам.
- 10 Альтернативные ароматизаторы представляют собой ароматизатор «Вишня» N-C Cherry АРТ-825.0597U, ароматизатор «Жевательная резинка» Bubblegum АРТ-815.0084U, ароматизатор «Клубника» N-C Strawberry АРТ-915.0435U, ароматизатор «Манго» Fonatech Mango NAT WONF-870.0235U, ароматизатор «Сочный апельсин» Juicy Orange NAT WONF-884.0107U. Таблетку спрессовывают до твердой фракции, которая является достаточно твердой для обеспечения низкой
- 15 хрупкости таблетки (менее 1%) при последующей обработке с одновременным сохранением времени растворения in vitro не более 30 секунд.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

- Фиг. 1.** Схема технологического процесса для изготовления лекарственного препарата ласмидитана в форме ODT
- 20 **Фиг. 2.** Схематическое представление технологического процесса для промежуточного лекарственного препарата ласмидитана в форме ODT
- Фиг. 3.** Вкусовые профили вариантов осуществления ласмидитана в форме ODT с использованием метода определения профиля вкуса
- Фиг. 4.** Иллюстративные примеры таблеток ласмидитана гемисукцината для рассасывания в
- 25 полости рта

ПРИМЕРЫ

- Следующие примеры представлены для иллюстрации, но не для ограничения заявленных изобретений. Результаты следующих способов и процедур демонстрируют, что представленные в качестве примера композиции, составы и таблетки по настоящему описанию обеспечивают
- 30 полезные промежуточные лекарственные продукты и формы лекарственного препарата ласмидитана в таблетках для рассасывания в полости рта, и, следовательно, их можно использовать для лечения мигрени и/или головных болей.

Пример 1. Общая процедура нанесения покрытия на ласмидитан

- В следующей процедуре описан способ нанесения покрытия на 1,2 кг ласмидитана гемисукцината с размерами частиц $d_{10} = 55,0$ мкм, $d_{50} = 117,9$ мкм и $d_{90} = 220,9$ мкм или
- 35 аналогичными. Заправляют устройство для нанесения покрытий в псевдооживленном слое, как описано в таблице 3, ласмидитана гемисукцинатом. Существует множество поставщиков, которые поставляют устройства для нанесения покрытия в псевдооживленном слое, способные наносить

- покрытие типа Wurster, и настройки оборудования могут отличаться у разных поставщиков, в частности в отношении типа насадки и параметров псевдооживления. Примеры, приведенные в настоящем документе, относятся к одному конкретному типу устройства для нанесения покрытия в псевдооживленном слое, но следует понимать, что для достижения аналогичных результатов можно использовать другие устройства для нанесения покрытий в псевдооживленном слое.

Таблица 3. Описание оборудования для нанесения покрытия в псевдооживленном слое

Оборудование	Описание
Устройство для нанесения покрытия в псевдооживленном слое	CPI Модель 600
Камера	6 дюймов
Перегородка	3 дюйма x 6 дюймов x 0,5 дюйма
Насадка	CPI № 6, поколение 2 с 1 удлинителем
Псевдооживляющая пластина	W6-10-1 с сетчатым экраном 325 меш

Получают раствор для гранулирования промежуточного покрытия ГПМЦ E5 и SLS в очищенной воде, как показано в таблице 4.

Таблица 4. Композиция жидкости для гранулирования промежуточного покрытия

Материал	Количество (г)	% масс./масс.	Функция
Очищенная вода	1993,3	92,0	Растворитель (удаляется в процессе)
Лаурилсульфат натрия	3,5	0,2	Смачивающий агент
ГПМЦ E5	169,9	7,8	Связующее
Всего	2166,7	100,0	--

- 10 Наносят раствор для гранулирования промежуточного покрытия до требуемого уровня покрытия. Величину покрытия также называют уровнем покрытия, и в соответствии с определением и использованием в настоящем документе для гранулирования требуется уровень покрытия 10%, так что на 1 кг готового гранулированного материала приходится 900 г АФИ, а 100 г — система ГПМЦ/SLS.
- 15 Следует понимать, что аналогичные результаты обработки можно обеспечить при различных условиях и с разным оборудованием, а представленные в настоящем документе результаты являются примерами.

Таблица 5. Условия обработки для стадии гранулирования промежуточного покрытия

Параметр процесса	Заданное значение
Температура на входе	160 (°F)
Температура слоя	100 (°F) (целевая)
Ожижающий воздух	30 (куб. футов в минуту)
Воздух для распыления	30 (фунтов на кв. дюйм)

Скорость распыления	11 (г/мин) (около 25% сушильной способности)
---------------------	--

Таблица 5А. Конечная теоретическая композиция ласмидитана с гранулированием промежуточного покрытия

Компонент	% масс./масс.
Ласмидитана гемисукцинат	90,0
Лаурилсульфат натрия	0,2
ГПМЦ Е5	9,8
Всего	100

- 5 Гранулированное промежуточное покрытие может необязательно быть просеяно для удаления оставшихся мелких частиц и чрезмерно гранулированного материала. Для покрытия 0,3 кг ласмидитана с гранулированием промежуточного покрытия ГПМЦ верхним слоем покрытия, имеющего противоположную энтеральную растворимость, Kollicoat® Smartseal 30 D можно использовать следующую общую процедуру.

- 10 Таблица 6. Описание оборудования для нанесения покрытия в псевдооживленном слое, используемого при нанесении верхнего покрытия

Оборудование	Описание
Устройство для нанесения покрытия в псевдооживленном слое	СРІ Модель 600
Камера	4 дюйма
Перегородка	2 дюйма x 5 дюймов x 0,5 дюйма
Насадка	СРІ № 6, поколение 2 с 1 удлинителем
Псевдооживляющая пластина	W6-10-1 с сетчатым экраном 325 меш

Получают дисперсию маскирующего вкуса верхнего покрытия Kollicoat® Smartseal 30 D в очищенной воде, как показано в таблице 7.

Таблица 7. Композиция верхнего покрытия/гранулирующей жидкости

Материал	Количество (г)	% масс./масс.	Функция
Триэтилцитрат	25,9	1,66	Пластификатор
Бутилгидрокситолуол (БГТ)	1,6	0,10	Антиоксидант
Очищенная вода	888,8	57,00	Растворитель (удаляется в процессе)
Kollicoat® Smartseal 30D	518,6	33,26	Маскирующий вкус полимер
Тальк	124,5	7,98	Агент для уменьшения вязкости
Всего	1559,4	100	--

Следует понимать, что для обеспечения хорошего формования пленки во время нанесения покрытия можно использовать альтернативные пластификаторы. Кроме того, считается, что антиоксиданты, отличные от БГТ, могут быть использованы и/или полностью исключены, если это необходимо для стабильности препарата.

5 Наносят дисперсию верхнего покрытия до требуемого % уровня покрытия, предпочтительно до теоретического уровня покрытия 37%. В настоящем документе величина слоя или уровень покрытия или покрытие могут быть описаны как процентное содержание по массе покрываемого материала к массе материала покрытия. Таким образом, теоретический уровень покрытия 37% будет реализован в 1 кг конечного АФИ с покрытием, имеющего 630 г

10 гранулированных АФИ и 370 г матрицы маскирования вкуса, например дисперсии маскирующего вкус верхнего слоя, Kollicoat® Smartseal 30 D, в очищенной воде, как показано в таблице 7. Используемые условия приведены в таблице 8. Следует понимать, что аналогичные результаты обработки, представленные в настоящем документе в качестве иллюстративного примера, могут быть достигнуты при различных условиях и с разным оборудованием. Варианты осуществления

15 настоящего описания включают в себя покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, предпочтительно Kollicoat® Smartseal 30 D, причем уровень покрытия представляет собой, например, уровень покрытия 20–40%, предпочтительно уровень покрытия 30–40%, более предпочтительно около уровня покрытия 31–38%, при использовании условий, описанных в настоящем документе. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения уровень

20 покрытия составляет 32%, и/или уровень покрытия составляет 37%. Особенно предпочтительным является уровень покрытия 37%. Термины «покрытие» или «покрытый» при использовании в настоящем документе относятся к уровню покрытия и связанными с ним способами и спецификациями.

25 Таблица 8. Описание оборудования для нанесения покрытия в псевдооживленном слое, используемого при нанесении верхнего покрытия

Параметр процесса	Заданное значение
Температура на входе	130–134 (°F)
Температура слоя	84–86 (°F) (целевая)
Ожижающий воздух	12 (куб. футов в минуту)
Воздух для распыления	20 (фунтов на кв. дюйм)
Скорость распыления	4,1 (г/мин) (около 40% сушильной способности)

Таблица 9. Конечная теоретическая композиция ласмидитана гемисукцината с маскированным вкусом при целевом уровне покрытия 37%

Компонент	% масс./масс.
Ласмидитана гемисукцинат	56,70
Kollicoat® Smartseal 30D (в пересчете на сухое вещество)	18,72

Триэтилцитрат	3,12
БГТ (бутилгидрокситолуол)	0,19
Тальк	14,98
ГПМЦ Е5	6,17
Лаурилсульфат натрия	0,13
Всего	100,0

Конечный материал с покрытием необязательно можно дополнительно высушивать при температуре от 30 до 45 °С в устройстве для нанесения покрытия в псевдооживленном слое для удаления остаточной воды и улучшения качества покрытия. Конечный материал с покрытием необязательно можно просеивать для удаления оставшихся мелких частиц и/или агломерированного материала. Дополнительный тальк можно примешивать к АФИ с покрытием для предотвращения слеживания при хранении. Эффективность маскирования вкуса и последующее высвобождение лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) могут быть смоделированы путем измерения АФИ, высвобождаемого из репрезентативной дозированной формы, с применением лопастного устройства II согласно USP для растворения с методом сдвига рН. Сначала получали репрезентативные дозированные формы таблеток, как показано в таблицах 10 и 11.

Таблица 10. Состав единичной дозы репрезентативной ODT, содержащей ласмидитан (с маскированным вкусом) с покрытием

Ингредиент	мг/таблетка	% масс./масс.	г/партия
Ласмидитана гемисукцинат с покрытием Kollicoat® Smartseal 30 D (уровень покрытия 37%)*	196,30	39,26	9,82
Pharmaburst® 500 (SPI Pharma)	298,70	59,74	14,94
Стеарилфумарат натрия (SPI Pharma)	5,00	1,00	0,25
Всего	500,00	100,00	25,00

*Эквивалентно 100 мг ласмидитана

Смеси получали и смешивали в сосуде объемом 125 мл в течение 9 минут при 44 об/мин с использованием смесителя Turbula. ODT-таблетки 100 мг ласмидитана прессовали при давлении сжатия около 90 МПа с использованием одностанционного ручного таблеточного пресса Natoli и круглой вогнутой оснастки диаметром 12 мм.

Таблица 11. Состав единичной дозы репрезентативной ODT, содержащей ласмидитан (без маскирования вкуса) без покрытия

Ингредиент	мг/таблетка	% масс./масс.	г/партия
Ласмидитана гемисукцинат (без покрытия)*	115,60	23,12	5,78
Pharmaburst® 500 (SPI Pharma)	384,40	76,88	19,22
Всего	500,00	100,00	25,00

*Эквивалентно 100 мг ласмидитана

Смеси получали и смешивали в сосуде объемом 125 мл в течение 9 минут при 44 об/мин с использованием смесителя Turbula. ODT-таблетки 100 мг ласмидитана спрессовывали при давлении сжатия около 35 МПа с использованием одностанционного ручного таблеточного пресса Natoli и круглой вогнутой оснастки диаметром 12 мм.

5 Для оценки свойств маскирования вкуса и высвобождения ODT-таблетки помещали в 900 мл растворяющей среды из 10 мМ фосфата натрия / 15 мМ NaCl. Такую среду выбрали, поскольку она отражает pH (около 6,5) и соленость слюны человека. При перемешивании при 100 об/мин при 37 °С высвобождение ласмидитана из дозированной формы отслеживали каждые 10 секунд путем измерения поглощения УФ-излучения с длиной волны 259 нм. Через 300 секунд в 10 сосуд для растворения добавляли 1,5 мл 5 Н HCl для снижения pH до уровня pH около 2,6 для имитации перехода в желудочное отделение.

Результаты растворения, как показано в таблице 12, демонстрируют подавление растворения ласмидитана в смоделированной слюне при нанесении покрытия Kollicoat® Smartseal до целевого уровня покрытия 37%. Аналогично результаты демонстрируют, что при переходе pH к 15 уровню около 2,6 присутствует быстрое высвобождение лекарственного средства из дозированной формы. Это и представляет собой требуемый профиль высвобождения, обеспечивающий хорошее маскирование вкуса и быстрое высвобождение в ЖКТ для обеспечения всасывания лекарственного средства.

Таблица 12. Результаты растворения in vitro для репрезентативных ODT, полученных с 20 использованием лекарственной субстанции с маскированным и с немаскированным вкусом

	Время (с)	Концентрация ласмидитана (мкг/мл)	
		100 мг ODT с АФИ без покрытия	100 мг ODT с АФИ с покрытием Smartseal, уровень УП 37%
Смоделированная слюна (pH 6,5)	0	0,00	0,00
	10	0,30	0,01
	20	24,66*	0,10*
	30	53,98	0,34
	40	78,41	0,70
	50	90,62	1,18
	60	95,87	1,56
	70	98,46	1,94
	80	100,04	2,36
	90	100,98	2,77
	100	101,61	3,23
	110	101,95	3,71
	120	102,19	4,16

	150	102,80	5,86
	180	ни	7,71
	210	ни	9,73
	240	ни	11,98
	300	ни	17,51
рН 2,6	360	ни	73,88
	420	ни	106,28
	480	ни	106,79

*Полное растворение таблетки в ванне растворения.

ни = не измеряли, УП = уровень покрытия.

Пример 2. Способ изготовления для получения ласмидитана с покрытием

Получение ласмидитана с покрытием

В настоящем описании предложен лекарственный препарат, содержащий таблетку для рассасывания в полости рта с дозировками от 25 до 200 мг, включая 25 мг, 50 мг, 100 мг и 200 мг.

- 5 Способ изготовления для получения ласмидитана с покрытием в настоящем документе предложен для ласмидитана гемисукцината, который покрывают пленочной оболочкой для маскирования его вкуса перед включением в таблетки для рассасывания в полости рта. Ласмидитана гемисукцинат подвергают двум стадиям нанесения покрытия в устройстве для нанесения покрытия типа Wurster в псевдооживленном слое с нижним распылением при размере 18 дюймов. Описаны схема
- 10 технологического процесса и иллюстративные элементы управления процессом, параметры и технологические диапазоны. Способ изготовления промежуточного лекарственного продукта ласмидитана включает три основные операции. К таким операциям относятся гранулирование ГПМЦ, нанесение покрытия Smartseal и примешивание талька. Способ, используемый для получения промежуточного лекарственного препарата ласмидитана в форме ODT, показан
- 15 на Фиг. 2.

Гранулирование ГПМЦ

- Основной целью процесса гранулирования ГПМЦ является агломерирование мелких частиц активного фармацевтического ингредиента для контроля распределения частиц по размерам, поступающих в последующее покрытие для маскирования вкуса. Процесс гранулирования ГПМЦ
- 20 включает следующие стадии, описанные ниже.

Получение раствора ГПМЦ

- Получают раствор ГПМЦ (8% масс./масс. твердых веществ) с соответствующим избытком (при необходимости), чтобы можно было настроить систему добавления жидкости и потери. Наполняют сосуд очищенной водой. Растворяют ГПМЦ в очищенной воде с помощью смесителя,
- 25 обеспечивающего среднюю скорость завихрения. После того как ГПМЦ визуально растворится, скорость смесителя уменьшают для обеспечения низкой скорости завихрения и продолжают перемешивание для деаэрации раствора. Увеличивают скорость перемешивания для обеспечения

средней скорости завихрения и к раствору ГПМЦ добавляют лаурилсульфат натрия. После того как все твердые частицы визуальнo растворяются, скорость перемешивания уменьшают для обеспечения низкой скорости завихрения во время деаэрации суспензии. Выключают смеситель. Количество раствора доводят до конечной массы очищенной водой. Перемешивают раствор при низкой скорости завихрения в течение минимум пяти и максимум десяти минут для гомогенизации раствора. Выключают смеситель.

Гранулирование ГПМЦ

Готовят 18-дюймовое устройство для нанесения покрытия типа Wurster путем установки указанной камеры для нанесения покрытия, основной пластины и пластинчатого сита, насадки, перегородки, распределительной пластины камеры и фильтров. Готовят классификатор путем установки указанных сит. Рассчитывают количество раствора ГПМЦ для подачи (целевое значение даст теоретический уровень покрытия 10% для стадии гранулирования ГПМЦ). Подогревают пустое устройство для нанесения покрытия с использованием параметров процесса, указанных в протоколе сопровождения партии. Наполняют линию подачи раствора и тарируют весы. Опускают тележку устройства для нанесения покрытия и загружают ласмидитана гемисукцинат. Закрывают тележку и корректируют параметры процесса для параметров покрытия, указанных в протоколе сопровождения партии. Регулируют температуру на входе для достижения указанной целевой температуры слоя. После подачи целевого количества раствора корректируют параметры устройства для нанесения покрытия до указанных значений для сушки и сушат гранулят в соответствии с указанными требованиями. Переносят гранулят в барабан и отдельно собирают сбившиеся мелкие частицы из устройства для нанесения покрытия. Просеивают гранулят с помощью сита 249 мкм для удаления агломератов и сита 75 мкм для удаления мелких частиц.

Покрытие Kollicoat® Smartseal 30 D

Основной целью процесса нанесения покрытия Kollicoat® Smartseal 30 D является нанесение полимерного покрытия на гранулят ГПМЦ для маскирования вкуса материала. Процесс нанесения покрытия Kollicoat® Smartseal 30 D состоит из следующих стадий, описанных ниже.

Получение суспензии покрытия Kollicoat® Smartseal 30 D Получают суспензию Kollicoat® Smartseal 30 D (19,71% масс./масс. твердых веществ) с соответствующим избытком (при необходимости), чтобы можно было настроить систему добавления жидкости и потери. Наполняют сосуд очищенной водой. Скорость перемешивания устанавливают на уровне 50 об/мин. Медленно добавляют триэтилцитрат к воде при перемешивании с указанной скоростью. Медленно добавляют Kollicoat® Smartseal 30 D к смеси воды/ТЕС, пропуская ее через сетчатый экран 60 меш. Продолжают перемешивать при средней скорости завихрения без введения пены в течение минимум 90 минут после завершения добавления Kollicoat® Smartseal 30 D. Увеличивают скорость перемешивания для обеспечения средней скорости завихрения и добавляют к суспензии тальк. Продолжают перемешивать при средней скорости завихрения в течение минимум 30 минут после завершения добавления талька. Выключают смеситель и количество раствора суспензии доводят до конечной массы очищенной водой. Перемешивают конечную суспензию в течение минимум

5 минут при малом завихрении. Продолжают перемешивать суспензию при низкой скорости завихрении в течение всего процесса нанесения покрытия.

5 Покрытие Kollicoat® Smartseal 30 D. Готовят 18-дюймовое устройство для нанесения покрытия типа Wurster путем установки указанной камеры для нанесения покрытия, опорной плиты и пластинчатого сита, насадки, перегородки, распределительной пластины камеры и фильтров (например, настройка может быть следующей: камера — 18 дюймов 375С, пластина — W18-10, пластинчатый экран — 325 меш, насадка — SPI-насадка с наконечником № 2, перегородка — 8,5 дюйма x 20 дюймов, установленная на 1,5 дюйма выше над пластиной, распределительная пластина камеры — 1 спицевая пластина / 1 перфорированная пластина с диаметром отверстий 10 1/16 дюйма, а также фильтры — 16 x 48 дюймов 16 унций из PTFE). Готовят классификатор путем установки указанных сит. Рассчитывают количество суспензии Kollicoat® Smartseal 30 D для подачи. Подогревают пустое устройство для нанесения покрытия с использованием параметров процесса, указанных в протоколе сопровождения партии. Наполняют линию подачи раствора и тарируют весы. Опускают тележку устройства для нанесения покрытия и загружают 15 классифицированный гранулят ГПМЦ. Закрывают тележку и корректируют параметры процесса для параметров покрытия, указанных в протоколе сопровождения партии. Регулируют температуру на входе для достижения указанной целевой температуры слоя. После подачи целевого количества суспензии корректируют параметры устройства для нанесения покрытия до указанных значений для стадии отверждения и отверждают АФИ с покрытием в соответствии с указанными требованиями. 20 Переносят АФИ с покрытием в барабан и отдельно собирают сбившиеся мелкие частицы из устройства для нанесения покрытия. Просеивают АФИ с покрытием с использованием сита 300 мкм для удаления агломератов и сита 75 мкм для удаления мелких частиц.

Примешивание талька. Основной целью стадии примешивания талька является напыление на АФИ с покрытием небольшого количества талька. Это делается для уменьшения увеличенного 25 времени растворения таблеток, испытывающих напряжение при высоких температурах. Эти увеличенные значения времени растворения обусловлены агломератами, оставшимися на сите корзины растворения. На АФИ с покрытием напыляют примерно 2% масс./масс. талька в диффузионном смесителе. Для расчета требуемого количества талька используют фактическую массу АФИ с покрытием. Примешивание талька можно выполнять за одну стадию или по частям. 30 Тальк необходимо размещать между добавками АФИ для каждой части, чтобы свести к минимуму потерю талька на внутренних поверхностях смесителя. В смеситель загружают примерно половину покрытых АФИ с покрытием. Добавляют в смеситель тальк, а затем загружают оставшийся АФИ с покрытием. Смесь смешивают, используя параметры скорости и времени, указанные в протоколе сопровождения партии. Выгружают конечный материал ПЛП в указанные контейнеры для упаковки 35 россыпью.

Состав единичной дозы для промежуточного лекарственного препарата ласмидитана в форме ОДТ

Для иллюстрации варианта осуществления настоящего описания в таблице 13 показана теоретическая композиция для промежуточного лекарственного препарата ласмидитана в форме ОДТ. Информация о композиции, представленная в этой таблице, теоретически основана на 100%-й эффективности процесса. Композиция изготовленного промежуточного лекарственного продукта может изменяться в пределах $\pm 10\%$ в процессе разработки из-за точности взвешивания и эффективности нанесения покрытия. Лекарственная субстанция ласмидитана гемисукцината производится в виде одной полиморфной формы (безводной, называемой формой А) для процессов нанесения покрытия, описанных в настоящем документе.

Таблица 13. Теоретическая композиция^А промежуточного лекарственного препарата ласмидитана в форме ОДТ

Компонент	Количество (ПЛП, % масс./масс.)	Функция
Ласмидитана гемисукцинат	55,547	Активный ингредиент
Очищенная вода, USP	--- ^В	Технологическая вода
Гипромеллоза (ГПМЦ)	6,018	Связующее вещество / АФИ Полимер промежуточного покрытия
Лаурилсульфат натрия	0,154	Смачивающий агент
Триэтилцитрат	2,759	Пластификатор
Kollocoat® Smartseal 30 D	18,593 ^С	Полимерное покрытие для маскирования вкуса
Тальк USP (1656 BC)	14,896 ^Д	Агент для уменьшения вязкости / способствующий скольжению агент
Тальк USP (1656 BC)	2,034 ^Е	Агент для уменьшения вязкости / способствующий скольжению агент

^А Информация о композиции, представленная в приведенной выше таблице, теоретически основана на 100%-й эффективности процесса. Композиция изготовленного промежуточного лекарственного продукта может изменяться в пределах $\pm 10\%$ в процессе разработки из-за точности взвешивания и эффективности нанесения покрытия.

^В Очищенную воду используют как при гранулировании ГПМЦ, так и при нанесении покрытия Kollocoat® Smartseal 30 D. Большая часть этой воды удаляется во время сушки/отверждения.

^C Представляет собой твердую часть суспензии Kollicoat® Smartseal 30 D. Kollicoat® Smartseal 30 D представляет собой водную суспензию, содержащую 30% твердых компонентов по массе.

^D Представляет собой тальк, присутствующий в суспензии покрытия Kollicoat® Smartseal 30 D.

^E Представляет собой тальк, используемый на конечной стадии смешивания в процессе получения композиции с покрытием.

Состав на партию для промежуточного лекарственного препарата ласмидитана в форме ODT

Теоретический состав на партию для промежуточного лекарственного препарата ласмидитана в форме ODT показан в таблице 14.

Таблица 14. Теоретический состав на партию для промежуточного лекарственного препарата ласмидитана в форме ODT

Компонент	Количество (кг)
Ласмидитана гемисукцинат	25,000 ^A
Гранулирующий раствор ГПМЦ (8,00% масс./масс. твердых веществ) ^B	
ГПМЦ E5 USP	2,708
Лаурилсульфат натрия	0,069
Очищенная вода ^C	31,944
ВСЕГО	34,722
Суспензия покрытия Smartseal (19,71% масс./масс. твердых веществ) ^{B,D}	
Триэтилцитрат	1,242
Kollicoat® Smartseal 30 D ^E	27,893
Тальк	6,704
Очищенная вода ^C	46,930
ВСЕГО	82,770
Примешивание талька	
Тальк ^F	0,915
ВСЕГО ПЛП ПО МАССЕ	45,007

^A Количество АФИ, загружаемого в гранулят ГПМЦ, можно регулировать на основе аналитического значения АФИ. Теоретическое содержание свободного основания в АФИ определяется соотношениями молекулярных масс ($377,36 / 436,41 = 0,86469$).

^B Представляет собой количество раствора/суспензии, подаваемого во время нанесения покрытия. Избыток раствора/суспензии может быть получен для учета заправки линии подачи, потерь в линии и для обеспечения надлежащего минимального остатка в резервуаре подачи.

^C Очищенную воду используют как при гранулировании ГПМЦ, так и при нанесении покрытия Kollicoat® Smartseal 30 D. Большая часть этой воды удаляется во время сушки/отверждения.

D Количество суспензии покрытия Kollicoat® Smartseal 30 D регулируют на основе выхода после классификации гранулята ГПМЦ. Указанное количество рассчитывают с получением теоретического уровня покрытия Kollicoat® Smartseal 30 D в 37%.

5 E Kollicoat® Smartseal 30 D представляет собой водную суспензию, содержащую 30% масс./масс. твердых веществ.

F Количество талька, используемое на конечной стадии смешивания, корректируют на основе выхода после классификации АФИ с покрытием Kollicoat® Smartseal 30 D. Количество талька, которое необходимо использовать на конечной стадии смешивания, составляет 20,763 г на кг АФИ с покрытием Kollicoat® Smartseal 30 D.

10 Получение таблеток для рассасывания в полости рта с использованием ласмидитана с маскированным вкусом

Пример 3

15 Состав единичной дозы и состав на партию для получения репрезентативных 100 мг ласмидитана в форме ODT показаны в таблице 15 для теоретического размера партии в 650 таблеток.

Таблица 15. Состав единичной дозы и состав на партию для ODT

Ингредиент	мг/ таблетка	% масс./ масс.	г/ партия
Ласмидитана гемисукцинат с покрытием Kollicoat® Smartseal 30 D (уровень покрытия 37%)*	201,17	40,23	130,76
Тальк (сверхтонкий)	4,00	0,80	2,60
Pharmaburst® 500 (SPI Pharma)	269,83	53,97	175,39
Стеарилфумарат натрия (SPI Pharma)	10,00	2,00	6,50
Ароматизирующий агент «Вишня»	5,00	1,00	3,25
Аспартам	10,00	2,00	6,50
Всего	500,00	100,00	325,00

*Эквивалентно 100 мг ласмидитана

АФИ с покрытием можно просеивать через сито 50 меш для разрушения рыхлых агломератов и для того, чтобы убедиться, что АФИ с покрытием находится в форме дискретных частиц перед дальнейшей обработкой. АФИ с покрытием и тальк взвешивали в сосуде объемом 500 мл и перемешивали на смесителе Turbula в течение 18 минут при 44 об/мин.

20 Pharmaburst® 500 взвешивали в отдельном сосуде объемом 1000 мл с добавлением ароматизирующего агента «Вишня», подсластителя «Аспартам» и стеарилфумарата натрия поверх Pharmaburst® в сосуде. Затем сверху добавляли предварительно подготовленную смесь АФИ и талька. После этого сосуд объемом 1 л вращали на смесителе Turbula в течение около 10 минут при 44 об/мин.

Конечную смесь спрессовывали на одностанционном прессе FlexiTab с использованием оснастки с круглыми углублениями диаметром 12 мм. Получали следующий профиль сжатия.

Таблица 16. Профиль сжатия и физические свойства для репрезентативной ODT

	Напряжение сжатия (МПа)				
	42	65	73	92	109
Твердая фракция (%)	0,71	0,75	0,76	0,79	0,81
Предел прочности при растяжении (МПа)	0,2	0,4	0,5	0,8	1
Растворение (с)	18	18	19	20	24
Хрупкость (%)	6,4	1,04	0,43	0,18	0,1

5 Результаты показывают, что при низком уровне сжатия 65 МПа формировали таблетки с достаточной прочностью для получения целевого показателя хрупкости 1,0% в соответствии с разделом 1216 USP. Кроме того, установлено, что испытание в соответствии с разделом 1216 USP может не подходить для ODT-таблеток; однако это признанное и общепринятое испытание для определения характеристик. Приемлемые характеристики в этом испытании в контексте хрупкости оценили как более чем достаточные для таблетки, рассасываемой в полости рта. Целевое время 10 растворения не более 30 секунд соблюдается по профилю сжатия.

Неожиданно было обнаружено, что применение талька не только не оказывает отрицательного влияния на характеристики растворения ODT, но и служит для улучшения растворения ODT при нахождении в напряженном состоянии. Тальк представляет собой гидратированный силикат магния, его кристаллы тонкие и пластинчатые, так что его можно 15 использовать в качестве смазывающего вещества и агента для уменьшения вязкости в фармацевтических применениях. Основная характеристика талька заключается в том, что он по природе является гидрофобным и липофильным, и это, как предполагается, по существу отрицательно влияет на характеристики растворения, если его используют в дозированной форме с 20 высокой концентрацией.

Следующие смеси АФИ с покрытием и талька получали путем взвешивания компонентов в стеклянной сцинтилляционной вials объемом 20 мл и перемешивали на смесителе Turbula в течение 40 минут при 44 об/мин.

Таблица 17. Составы АФИ / предварительной смеси с тальком с покрытием

	Предварительная смесь (0,5% талька)		Предварительная смесь (1,0% талька)		Предварительная смесь (2,0% талька)		Предварительная смесь (4,0% талька)	
	Масса (г)	% масс.	Масса (г)	% масс.	Масса (г)	% масс.	Масса (г)	% масс.
АФИ с покрытием	3,208	99,504	3,207	98,951	3,214	97,958	3,206	96,017
Тальк сверхтонкого сорта	0,016	0,496	0,034	1,049	0,067	2,042	0,133	3,983

Всего	3,224	100	3,241	100	3,281	100	3,339	100
-------	-------	-----	-------	-----	-------	-----	-------	-----

Pharmaburst® 500 взвешивали в стеклянном сосуде объемом 2 унции с последующим добавлением стеарилфумарата натрия, а затем сверху добавляли АФИ с покрытием или АФИ / предварительную смесь с тальком с покрытием. Эту смесь вращали на смесителе Turbula в течение около 9 минут при 44 об/мин.

5 Таблица 18. Составы единичной дозы для оценки влияния талька на время растворения

	Предварительная смесь с тальком, 0%			Предварительная смесь с тальком, 0,5%			Предварительная смесь с тальком, 1%		
	на таблетку (мг)	% (масс./масс.)	Партия (мг)	на таблетку (мг)	% (масс./масс.)	Партия (мг)	на таблетку (мг)	% (масс./масс.)	Партия (мг)
АФИ с покрытием	200,00	40,00	3100,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Предварительная смесь	0,00	0,00	0,00	201,00	40,20	3115,45	202,12	40,42	3132,86
Pharmaburst® 500	290,00	58,00	4495,00	289,01	57,80	4479,66	287,88	57,58	4462,12
SSF	10,00	2,00	155,00	10,00	2,00	155,00	10,00	2,00	155,00
Всего	500,00	100,00	7750,00	500,01	100,00	7750,11	500,00	100,00	7749,99

Таблица 18. Составы единичной дозы для оценки влияния талька на время растворения (продолжение)

	Предварительная смесь с тальком, 2%			Предварительная смесь с тальком, 4%		
	на таблетку (мг)	% (масс./масс.)	Партия (мг)	на таблетку (мг)	% (масс./масс.)	Партия (мг)
АФИ с покрытием	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Предварительная смесь	204,17	40,83	3164,62	208,30	41,66	3228,59
Pharmaburst® 500	285,83	57,17	4430,37	281,71	56,34	4366,51
SSF	10,00	2,00	155,00	10,00	2,00	155,00
Всего	500,00	100,00	7749,99	500,01	100,00	7750,10

10 Таблетки спрессовывали при 9 кН на одностороннем прессе Natoli с использованием оснастки с круглыми углублениями диаметром 12 мм. Таблетки подвергали напряжению при 70 °С в открытой чашке в течение указанного периода времени. Таблетки извлекали из печи и выдерживали при комнатной температуре до момента проведения анализа. Растворение проводили в соответствии с разделом 711 USP в по меньшей мере 3 повторностях.

Таблица 19. Время растворения (время растворения первой таблетки и последней таблетки) для ODT, полученных с использованием АФИ с покрытием или АФИ / предварительной смеси с тальком с покрытием

		Время растворения (секунды)				
		0% талька	0,5% талька	1% талька	2% талька	4% талька
0	Растворение первой	17	15	16	15	15
	Растворение последней	17	15	16	15	15
2,25	Растворение первой	120	120	22	18	18
	Растворение последней	120	120	27	25	23
5,25	Растворение первой	120	120	34	23	25
	Растворение последней	120	120	120	26	25
21	Растворение первой	120	120	40	28	25
	Растворение последней	120	120	115	40	31

Неожиданно было обнаружено, что, несмотря на гидрофобную природу талька, характеристики растворения не ухудшаются для таблеток в ненапряженном состоянии. При использовании в концентрациях 1% или более обеспечивается улучшение стабильности растворения для таблеток, подверженных экстремальным температурным напряжениям.

Вкусовые исследования композиции ласмидитана в форме ODT, как описано в настоящем документе или известно специалисту в данной области, указывают на то, что система ароматизаторов «Вишня» и «Аспартам» имеет высокий общий уровень качества вкуса, характеристики ощущения горечи и грубой зелени ароматизированных составов значительно ниже, чем у неароматизированных гранул с покрытием, и что разжевывание единичной дозы в случае, когда пациент разжевывает вопреки инструкциям на этикетке, не изменяет профиля качества вкуса.

Сложностью в случае композиций и таблеток по настоящему описанию состоит в предотвращении перехода ласмидитана гемисукцината в раствор при нахождении в полости рта при обеспечении его быстрого растворения в желудке, чтобы достичь требуемой эффективности с началом действия, по существу сопоставимого с действием одобренной таблетированной версии. Клинически успешная таблетка для рассасывания в полости рта для ласмидитана должна быть приятна на вкус, биоэквивалентна одобренным таблетированным формам препарата REYVOW® и стабильно технологична в производстве.

Первая проблема на пути создания формы препарата в виде ODT состояла в получении основных частиц лекарственной субстанции для нанесения покрытия, причем частицы имели бы размер от 75 мкм до 250 мкм, что является достаточно большим значением для покрытия, и в то же время это достаточно небольшое значение для того, чтобы избежать песчаного вкуса во рту при приеме таблетки для рассасывания в полости рта, содержащей частицы с покрытием. Было обнаружено, что партии лекарственной субстанции соответствуют критериям для размеров частиц,

при этом можно обеспечить использование в композиции ласмидитана гемисукцината в качестве основы для дополнительного покрытия, а не обращаться к более сложным подходам по составлению рецептуры. Эксперименты по разработке были проведены для определения возможности нанесения покрытия на частицы ласмидитана гемисукцината с использованием процессов в псевдооживленном слое и обеспечения хорошей укрывистости покрытия на основе, минимальных или приемлемых потерь в процессе нанесения покрытия. Процедуры, описанные в настоящих примерах, были определены для соответствия этим критериям.

Композиции и таблетки для рассасывания в полости рта по настоящему описанию возникли в результате выявления успешного барьерного покрытия, которое облегчает растворение в полости рта, в то же время можно эффективно маскировать крайне неприятные вкусовые свойства ласмидитана. Для маскирования АФИ ласмидитана, содержащего частицы основы, при обеспечении приемлемой степени подавления растворения в полости рта использовали функциональное покрытие Kollicoat® Smartseal. Для достижения клинически переносимого вкуса и вкусовых качеств при целевых дозировках в 50 и 100 мг желаемый препарат по существу приводит к образованию свободного (солюбилизованного) лекарственного средства в полости рта в объеме < 1% от вводимой дозы. Для достижения биоэквивалентности желаемый препарат по существу приводит к быстрому растворению в желудочно-кишечном тракте с обеспечением таким образом хорошей абсорбции ласмидитана. Хотя для решения задачи маскирования существуют многочисленные технологии и подходы, до клинических испытаний невозможно предсказать результат маскирования, который, при наличии, будет адекватно отвечать многочисленным критериям клинически выгодного и полезного препарата. Для достижения требуемых характеристик эффективности оптимальный эксципиент для покрытия должен быть нерастворимым при pH выше 5,5, но также и высокорастворимым при pH ниже 5,5. Было обнаружено, что покрытие Kollicoat® Smartseal 30 D можно использовать в комбинации с ласмидитаном для этой цели и обеспечивает превосходное маскирование вкуса для этого АФИ в таблетках для рассасывания в полости рта. Для обеспечения композиций, способных служить в качестве рассасываемой в полости рта таблетки, также необходимо дополнительно протестировать условия и процедуры для определения возможности эффективного таблетирования частиц ласмидитана гемисукцината с покрытием Kollicoat® Smartseal. АФИ с покрытием Kollicoat® Smartseal обладал приемлемым диапазоном обработки, маскирующей способностью и обеспечивал создание эффективных и практически используемых таблеток в соответствии с требуемыми спецификациями.

Пример 4. Способ изготовления рассасываемых в полости рта таблеток ласмидитана

В настоящем описании предложены варианты осуществления лекарственных препаратов, содержащих таблетку для рассасывания в полости рта с дозировкой ласмидитана от 25 до 200 мг, включая 25 мг, 50 мг, 100 мг и 200 мг, для перорального введения. В настоящем документе предложен способ изготовления для получения рассасываемых в полости рта таблеток ласмидитана, как проиллюстрировано для ласмидитана гемисукцината и предполагается использовать для всех форм ласмидитана, причем препарат покрывают пленочной оболочкой для маскирования его вкуса

перед включением в таблетки для рассасывания в полости рта. Описаны схема технологического процесса и иллюстративные элементы управления процессом, параметры и технологические диапазоны.

5 В приведенной ниже таблице 20 представлены составы единичной дозы для промежуточного лекарственного продукта ласмидитана гемисукцината с покрытием Kollicoat® Smartseal 30 D и примеры таблеток для рассасывания в полости рта по 50 мг и 100 мг. Специалист в данной области может изменять количества для получения, например 25 мг и/или 200 мг, или других таблеток с требуемой единичной дозированной формой. Способ изготовления ласмидитана в форме ODT показан на Фиг. 1.

10 Таблица 20. Теоретические составы^A единичной дозы ласмидитана в форме ODT

Компонент	Количество (мг/таблетка)		Функция
	50 мг	100 мг	
Промежуточный лекарственный продукт (ПЛП) с покрытием Kollicoat® Smartseal 30 D ^{B,C}			
Ласмидитана гемисукцинат	57,8241	115,6482	Активный ингредиент
<i>Ласмидитан свободное основание</i>	<i>50</i>	<i>100</i>	
Очищенная вода ^D	--	--	Технологическая вода
Гипромеллоза (ГПМЦ) E5	6,2643	12,5286	Связующее
Лаурилсульфат натрия	0,1606	0,3212	Смачивающий агент
Триэтилцитрат	2,8717	5,7433	Пластификатор
Kollicoat® Smartseal 30 D ^E	19,3550	38,7099	Маскирующий вкус полимерный агент
Тальк USP (1656 BC) (нанесение покрытия в псевдооживленном слое)	15,5069	31,0139	Агент для уменьшения вязкости / способствующий скольжению агент
Тальк USP (1656 BC) (экстрагранулированная смесь)	2,1174	4,2349	Агент для уменьшения вязкости / способствующий скольжению агент
Всего ПЛП (АФИ ласмидитана гемисукцината с покрытием)	104,1000	208,2000	Активный с покрытием

Таблетка для рассасывания в полости рта ^F			
АФИ ласмидитана гемисукцината с покрытием (ПЛП) ^G	104,1	208,2	Активный с покрытием
Pharmaburst® 500 ^G	131,15	262,3	Вещество для улучшения растворения таблеток
Аспартам	7,500	15,00	Подсластитель
Ароматизатор «Вишня»	3,500	7,000	Ароматизирующий агент
Стеарилфумарат натрия	3,750	7,500	Смазывающее вещество
Общая масса таблетки	250,0	500,0	--

A Состав единичной дозы, представленный в качестве иллюстративного примера.

B Информация о композиции и теоретическом составе единичной дозы, предусмотренная для части промежуточного лекарственного продукта, теоретически основана на 100%-й эффективности процесса. Композиция изготовленного промежуточного лекарственного продукта может изменяться в пределах $\pm 10\%$ в процессе разработки из-за точности взвешивания и эффективности нанесения покрытия.

C Промежуточный лекарственный продукт изготавливают, как описано в настоящем документе и/или в соответствии со способами, известными специалисту в данной области.

D Очищенную воду используют во время процесса получения промежуточного лекарственного продукта и удаляют во время процесса.

E Покрытие Kollicoat® Smartseal 30 D (доступное в продаже от компании BASF) представляет собой водную суспензию, содержащую номинально 30% масс./масс. твердых компонентов, а количества, приведенные в таблице, представляют собой твердую часть суспензии.

F Для каждого эксципиента таблетки для рассасывания в полости рта, если не указано иное, допустимы разумные отклонения в пределах $\pm 10\%$.

G Количество АФИ гемисукцината с покрытием корректируют на основе «как есть» или стандартного потенциала высвобождения. Количество Pharmaburst® 500 корректируют для сохранения целевой массы таблетки.

Приемлемые диапазоны компонентов, подаваемых на дозатор, в процентах от общего количества таблеток приведены в таблице 11. Для лекарственной субстанции диапазон основан на поддержании среднего аналитического значения единичной дозы не более 110% и не менее 90%. Для эксципиентов диапазоны основаны на научном заключении о разумных отклонениях в пределах

± 10% относительно целевого значения. Расчет значений входит в пределы знаний специалиста в данной области.

Таблица 11. Приемлемые диапазоны количества подаваемых компонентов

Компонент	Целевое значение (% от таблетки)	Минимальное (% от таблетки)	Максимальное (% от таблетки)
АФИ ^А ласмидитана гемисукцината с покрытием	41,64	37,48	45,80
Pharmaburst® 500	52,46	47,21	57,71
Предварительная смесь ^В подсластителя/ароматизатора	4,40	3,96	4,84
Стеарилфумарат натрия	1,50	1,35	1,65

5 А Количество АФИ ласмидитана гемисукцината с покрытием будет корректироваться на основе «как есть» или стандартного потенциала высвобождения. Количество Pharmaburst® 500 корректируют для сохранения целевой массы таблетки. Таким образом, целевое значение (% от
10 таблетки) на дозатор для АФИ с покрытием и Pharmaburst® 500 будет скорректировано, и разумное отклонение составит ± 10% относительно целевого показателя, корректируемого в зависимости от указанного потенциала.

В См. таблицу 22 для диапазонов массы дозируемых материалов предварительной смеси.

15 Приемлемые дозированные количества компонентов предварительной смеси в процентах от общей массы смеси приведены в таблице 22 и основаны на научном заключении о разумных отклонениях в пределах ± 10% для обоих компонентов одновременно. Расчет значений входит в пределы знаний специалиста в данной области.

Таблица 22. Допустимые диапазоны массы предварительно приготовленной смеси

Компонент	Целевое значение (% от смеси)	Минимальное (% от смеси)	Максимальное (% от смеси)
Аспартам	68,2	63,7	72,4
Ароматизатор «Вишня»	31,8	27,6	36,3

20 На Фиг. 2 представлена схема технологического процесса для изготовления лекарственного препарата ласмидитана в форме ОДТ. Следующие процедуры дополнительно иллюстрируют процесс получения препарата в форме ОДТ. Специалисту в данной области понятно, что для альтернативных процессов можно при необходимости использовать определенные вариации.

Просеивание и смешивание порошков (предварительной смеси подсластителя/ароматизатора). Ароматизатор «Аспартам» и «Вишня» просеивают через сито № 6,

соответствующее стандарту США. Материалы наслаивают путем последовательного добавления ингредиентов в барабанный бункер следующим образом: примерно половину «Аспартама», всю «Вишню», оставшуюся часть «Аспартама». Барабанный бункер помещают на основание для барабанного бункера и выполняют смешивание. Перед или во время загрузки материала в дозаторы с потерей веса (LIW) АФИ ласмидитана гемисукцината с покрытием Pharmaburst® 500 и стеарилфумарат натрия просеивают через сито № 6 по стандарту США. Назначения материалов для LIW-дозаторов и конфигурации настроек перечислены в таблице, при этом предпочтительные элементы конфигурации выделены жирным шрифтом.

Таблица 23. Конфигурации LIW-дозаторов

№ дозатора	Материал	Размер	Тип шнека	Расположение / вход смесителя ^А	Выходное сито
1, 2 или 4	АФИ ласмидитана с покрытием	T20 или T35	Мелкий или грубый, нержавеющая сталь	Верхний / 1	Нет
3	Pharmaburst® 500	T35	Мелкий или грубый, нержавеющая сталь ^В	Верхний / 1	Нет
5	Стеарилфумарат натрия	T20	Мелкий или грубый, нержавеющая сталь	Средний / 3	Нет
6	Предварительная смесь подсластителя/ароматизатора	T20	Мелкий или грубый, нержавеющая сталь	Средний / 2	Нет

10 ^А Установка непрерывного производства предназначена для смешивания способами, известными специалисту в данной области. В таблице 24 ниже показано оборудование и параметры настройки.

Таблица 24. Список оборудования / настройка

Оборудование	Производитель	Параметр оборудования	Рекомендуемая спецификация ^А
Предварительная смесь подсластителя/ароматизатора			
Сито (защитное) ^В	Tyler или аналогичный	Номер сита	№ 6 (3350 мкм) по стандарту США

Диффузионный бункер	L. V. Bohle, Германия (или аналогичный)	Объем бункера	1,4 куб. фут (номинальный 1 куб. фут)
		Размеры	Прямоугольный, коническая нижняя часть
		Угол выгрузки	90° (вертикальный)
		Ось вращения	Горизонтально
Подача			
Сито (защитное) ^B	Tyler или аналогичный	Номер сита	№ 6 (3350 мкм) по стандарту США
Дозатор для Pharmaburst® 500	Coperion K-Trop, Германия	Дозатор / весы с потерей веса	LIW-дозатор T35
Дозаторы для предварительной смеси подсластителя/ ароматизатора и стеарилфумарата натрия	Coperion K-Trop, Германия	Дозатор / весы с потерей веса	LIW-дозатор T20
Дозатор для АФИ LY573144 гемисукцината с покрытием	Coperion K-Trop, Германия	Дозатор / весы с потерей веса	LIW-дозатор T20 или T35
Смешивание			
Смеситель	Gericke, Швейцария	Модель	GCM350 или GCM450
		Водосливной узел	180°, полностью открыт
		Объем	8 л
		Конфигурация лопастей	Лопасты 1 и 12 под углом 45° вперед. Лопасты 2–11 под углом 22,5°, лопасти с нечетными номерами обращены к выходу/вперед, лопасти с четными номерами обращены к входу/назад.
Уравнивательный бункер			
Бункер	Lilly Design, США	Конструкционные материалы	Материалы, соответствующие требованиям FDA
Датчик уровня	Fluidwell,	Модель	Triflex LNI 200

	Нидерланды	Измерение	20 емкостных датчиков
Таблетирование			
Таблеточный пресс – с электроприводом	Korsch, Германия	Модель	Korsch XL200
		Количество используемых станций	Полный комплект оснастки
		Диаметр шага турели	285 мм
		Конструкция лопасти дозатора	3 лопасти, квадратный профиль
		Размер кулачка наполнения	10 мм
		Конструкция оснастки — круглая с тисненным плоским скошенным краем (FFBE) и углублениями	50 мг: Ø 9,50 мм (0,3740 дюйма) 100 мг: Ø 12,00 мм (0,4724 дюйма)
		Конструкция головки пуансона	Куполообразная головка TSM-B

A Рекомендуемые спецификации основаны на типичных возможностях/спецификациях оборудования от производителей и на научных оценках.

B Материалы просеивают перед загрузкой в дозаторы.

5 Таблица 24. Список оборудования / настройка (прод.)

Оборудование	Производитель	Параметр оборудования	Рекомендуемая спецификация ^A
Порошок для ближнего инфракрасного диапазона			
Спектрометр	Prozess, США	Модель	Prozess 611 NIRS
		Тип спектрометра	Диодная матрица
		Номинальный диапазон длин волн	Примерно 1100–2100 нм
		Интервал между длинами волн	Примерно 5 нм

		Время сканирования	Примерно 1,2 с
		Программное обеспечение	NovaPAC
		Тип зонда	Плоская головка, оптоволоконно 6 вокруг 1
Модуль тестирования таблеток			
Tandem	Bruker, Германия	Модель	Tandem IIIA

^A Рекомендуемые спецификации основаны на типичных возможностях/спецификациях оборудования от производителей.

Таблица 22. Параметры процесса и рекомендуемые диапазоны

Параметр	Целевой уровень	Рекомендуемый диапазон ^A
Предварительная смесь		
Уровень наполнения	н/п	15–75% 1,8–8,5 кг
Скорость	12 об/мин	10–15 об/мин
Время	8,3 мин	6,7–10 мин
Непрерывный процесс		
Общий расход	32,4 кг/ч	25,0–40,0 кг/ч (на основе калибровки FF NIR)
Скорость крыльчатки смесителя	150 об/мин	125–175 об/мин
Время выдержки при сжатии	50 мг: 7,1 мс 100 мг: 14,2 мс	50 мг: 6,4–7,9 мс 100 мг: 11,6–18,2 мс
Скорость турели	50 мг: 90 об/мин 100 мг: 45 об/мин	50 мг: 80–100 об/мин 100 мг: 35–55 об/мин (на основе калибровки FF NIR)
Скорость подачи таблеточного пресса	~ ½ скорости турели, регулируют для сведения к минимуму основного усилия сжатия RSD (Srel) при запуске	15–50 об/мин (на основе калибровки FF NIR)
Глубина наполнения	Регулируют до целевой	н/п

	массы таблетки	
Усилие предварительного сжатия	Регулируют для достижения ~ 10% от основной силы сжатия	н/п
Высота между кончиками пуансона предварительного сжатия («предварительный край»)	Регулируют до требуемого усилия	н/п
Высота между кончиками пуансона основного сжатия («основной край»)	Регулируют на целевую толщину / твердую фракцию	н/п
Глубина прохождения пуансона для предварительного сжатия	2,5 мм	2,0–3,0 мм
Глубина прохождения пуансона для основного сжатия	2,5 мм	2,0–3,0 мм

А Рекомендуемый диапазон основан на типичной возможности оборудования, опыта разработки.

Смешивание. Используют смеситель, в котором вал смесителя имеет лопасти в чередующейся конфигурации 22,5° (нечетные лопасти обращены к выходу, четные лопасти обращены к входным отверстиям), за исключением лопастей № 1 и № 12, каждая из которых обращена к выпускному отверстию под углом 45° (см. таблицу 24). Смеситель оснащен встроенным регулируемым водосливным узлом в выпускной части, который используется для регулирования количества удерживаемого в смесителе материала. Водосливной узел удерживается в полностью открытом положении во время фазы сбора препарата (во время работы) в технологическом процессе, но может быть отрегулирован для первоначальной настройки процесса, чтобы обеспечить постоянство при регулировке параметров по массе и толщине таблетки. При необходимости закрытия водосливного узла скорость крыльчатки уменьшают до не более 100 об/мин таким образом, чтобы центробежная сила была меньше силы инерции порошка внутри смесителя (число Фруда меньше 1).

Таблетирование. Конечную смесь спрессовывают в круглые таблетки с тисненным плоским скошенным краем (FFBE) и углублениями, имеющие размеры, приведенные в таблице, с использованием приведенных в таблице номеров НОВ оснастки. Для изготовления таблеток используется ротационный таблеточный пресс (например, Korsch XL200). Производительность таблеточного пресса, которая определяет целевую скорость турели, представляет собой параметр рецептуры DCS. Все другие параметры процесса прессования таблетки для каждого значения дозировки таблетки определяются рецептурами для таблеточного пресса. Иллюстративные таблетки для рассасывания в полости рта (50 мг и 100 мг) показаны на Фиг. 4.

Таблица 26. Размеры таблеток и номера НОВ оснастки

Дозировка (мг)	Размеры (округл. Ø)		№ НОВ Верхний/нижний
	Американская, английская (дюймы)	Метрическая (мм)	
50	0,3740	9,50	187822/187823
100	0,4724	12,00	187825/187826

Скорость турели можно регулировать для управления массовым потоком из пресса для соответствия массовому потоку в уравнильный бункер пресса из смесителя. Эта регулировка может быть ручной или автоматической с датчиком уровня в уравнильном бункере для поддержания приемлемого столба порошка на протяжении всей фазы бесперебойного сбора препарата.

5 Параметры сжатия конфигурируют во время настройки для достижения целевых физических характеристик таблетки (перечисленных в таблице 26 и таблице). Степень дозирования таблеточным прессом регулируют для достижения целевой массы таблетки. Скорость лопастей подающей рамы таблеточного пресса (дозатора) регулируют таким образом, чтобы свести к минимуму основную силу сжатия RSD (Srel), которая является индикатором изменения массы таблетки. Для достижения требуемой компактной прочности и/или толщины таблетки регулируют расстояния между кончиками (краями) оснастки для предварительного сжатия и основного сжатия. Параметры рецептуры для таблеточного пресса считаются начальными условиями для запуска процесса, и эти параметры можно корректировать по мере необходимости для получения требуемых свойств таблетки (таких как значения дозировки, толщины кромки, силы сжатия и т. д.).

15 Массу, толщину, прочность на раздавливание, растворение и хрупкость таблетки оценивают при запуске. Массу и толщину таблетки, а также соответствующую расчетную твердую фракцию обычно оценивают на протяжении всего цикла сжатия. Все таблетки пропускают через обеспыливатель таблеток и проходят проверку на наличие металла. Таблетки могут быть отсортированы при необходимости.

20 Физические характеристики таблетки

Таблетки оценивают с помощью способов, известных специалисту в данной области и/или описанных в настоящем документе.

Средняя масса таблетки

Среднюю массу таблетки измеряют путем взвешивания отдельных таблеток на весах и расчета среднего значения.

Средняя прочность на раздавливание (твердость)

25 Прочность на раздавливание таблетки измеряют при воздействии нагрузки по диаметру круглых таблеток с использованием твердомера. Максимальную сжимающую нагрузку (разрушающее усилие), достигаемую при разрушении таблетки, регистрируют для отдельных таблеток и

рассчитывают среднее значение. См. руководство USP (1217) для получения дополнительной информации.

Средняя толщина таблетки

Наибольшее расстояние между поверхностями таблетки измеряют с помощью микрометра,

5 регистрируют для отдельных таблеток и рассчитывают среднее значение.

Среднее значение твердой фракции

Среднее значение твердой фракции рассчитывают с использованием уравнения 1 и 2.

$$\text{Уравнение 1: Твердая фракция} = \frac{\text{средняя масса таблетки}}{\text{объем таблетки} \times \text{истинная плотность}}$$

10 Уравнение 1 может быть дополнительно описано для данного набора оснастки для таблеток с помощью уравнения 2.

Уравнение 2:

$$\text{Твердая фракция} = \frac{\text{средняя масса таблетки}}{(2 \times \text{объем чашки} + [\text{площадь отверстия матрицы} \times (\text{средняя толщина} - 2 \times \text{глубина чашки})] \times \text{истинная плотность}}$$

15 Альтернативно среднее значение твердой фракции может представлять собой среднее значение индивидуально рассчитанных значений твердых фракций для данного набора таблеток с использованием значений массы и толщины для каждой таблетки.

Хрупкость

Общую массу обеспыленных таблеток измеряют до и после их вращения при скорости 25 об/мин в барабане тестера для испытания на хрупкость в течение 100 оборотов. Для обеспечения точности измерения массы таблеток эти таблетки должны быть выдержаны в атмосферных условиях

20 помещения, чтобы обеспечить уравнивание с условиями окружающей среды. Полученная рассчитанная процентная разница в массе представляет собой хрупкость таблетки. См. руководство USP (1216) для получения дополнительной информации.

Растворение

Таблетки помещают на отдельные сита, опуская и поднимая на водяной бане с температурой

25 37 ± 2 °C до тех пор, пока все кусочки таблетки не просочатся через сито. См. руководство по USP (701).

Физические характеристики таблетки необходимо оценивать при запуске партии и периодически в течение партии для контроля массы и отслеживания толщины таблетки, твердой фракции и/или дозировки таблетки.

30 Таблица 26. Дозировка таблетки 50 мг

Физические характеристики таблетки ^A	Целевое значение	Рекомендуемый диапазон
Средняя масса таблетки*	250 мг	237,5–262,5 мг
Средняя толщина	3,21 мм	3,14–3,28 мм
Среднее значение твердой фракции*	0,82	0,80–0,84

Средняя прочность на раздавливание таблетки	4,5 кПа	Не менее 3,3 кПа
Хрупкость таблетки	н/п	Не более 0,5%
Растворение (последняя таблетка)	н/п	Не более 30 с

А Физические характеристики таблетки, используемые в качестве параметров внутрипроизводственного контроля, отмечены звездочкой (*).

Таблица 27. Дозировка таблетки 100 мг

Физические характеристики таблетки ^А	Целевое значение	Рекомендуемый диапазон
Средняя масса таблетки*	500 мг	475–525 мг
Средняя толщина	4,01 мм	3,92–4,10 мм
Среднее значение твердой фракции*	0,82	0,80–0,84
Средняя прочность на раздавливание таблетки	6,9 кПа	Не менее 5,1 кПа
Хрупкость таблетки	н/п	Не более 0,5%
Растворение (последняя таблетка)	н/п	Не более 30 с

А Физические характеристики таблетки, используемые в качестве параметров внутрипроизводственного контроля, отмечены звездочкой (*).

5

Условия хранения: контролируемая комнатная температура согласно USP.

Маскирование вкуса можно оценить с помощью процедур профилирования вкуса с использованием метода вкусоароматического профиля. Эксперты по органолептике оценивали образцы с использованием метода вкусоароматического профиля для описательного органолептического анализа (Keane, P. The Flavor Profile Method, C. Hootman (Ed.), Manual on Descriptive Analysis Testing for Sensory Evaluation ASTM Manual Series: MNL 13. Baltimore, MD. (1992)). Для иллюстрации использовали следующий протокол оценки таблеток процедуры профилирования вкуса. 1. Дегустаторы очищали свои небо родниковой водой и несолеными крекерами. 2. Каждому дегустатору выдавали по одной таблетке ласмидитана. 3. При начале в одно и то же время дегустаторы помещали таблетку в полость рта и осторожно раскатывали ее после расположения таблетки на верхней части языка (для ОДТ) или разжевывали (для жевательных таблеток) до момента, когда дегустатор обычно проглатывает таблетку. Затем оставшийся во рту материал отхаркивали и регистрировали время растворения или жевания. 4. После этого

15

дегустаторы независимо оценивали и регистрировали исходные характеристики и характеристики послевкусия с периодическими интервалами до 30 минут по мере сохранения вкуса. 5. Дегустаторы оглашали свои индивидуальные результаты и для образца обеспечивали предварительный профиль вкусоароматических свойств. 6. Стадии 1–4 повторяли для второго образца с использованием предварительного профиля вкусоароматических свойств со стадии 5 в качестве руководства, причем дегустаторы вносили любые необходимые изменения. 7. Дегустаторы оглашали свои индивидуальные результаты и для образца обеспечивали конечный профиль вкусоароматических свойств.

Было обнаружено, что сочетание АФИ с покрытием Kollicoat® Smartseal 30 D с надлежащим образом выбранными ароматизатором и подсластителем обеспечивают ODT с приемлемым вкусом (менее около 1,5 по шкале интенсивности горечи). Ниже обобщены иллюстративные результаты полученных профилей вкусоароматических свойств для вариантов осуществления ласмидитана. Ароматизированные составы имели значительно меньшую горечь, чем их неароматизированные гранулы, как показано на Фиг. 3 — «Вкусовые профили вариантов осуществления ласмидитана в форме ODT с использованием метода определения профиля вкуса» (на Фиг. 3 пунктирные линии — без ароматизаторов, сплошные линии — с ароматизаторами). Сравнивали два уровня покрытия, и уровень покрытия 32% был лишь немного более горьким, чем у ласмидитана с покрытием 37%. При раскатывании и жевании получали эквивалентные профили горечи.

Подслащенные/ароматизированные составы ласмидитана в форме ODT по настоящему описанию обладают действительно высокими общими вкусовыми качествами. Целевой баланс и полнота для рассасываемых в полости рта препаратов составляет около 1,5 или менее, и при раскатывании вкусоароматической системы с уровнем покрытия 37% эта цель была достигнута. Жевательные таблетки были лишь незначительно ниже. Горечь ароматизированных составов ласмидитана в форме ODT значительно меньше, чем у неароматизированных гранул ласмидитана с покрытием. На основе качества вкусоароматических свойств этот подслащенный/ароматизированный состав ласмидитана подходит для препарата в форме ODT. Если пациент предпочтет жевание, это не приведет к существенному изменению или ухудшению вкусоароматического профиля таблеток (т. е. покрытие гранул остается практически неповрежденным).

В дополнение к маскированию вкуса, которое обеспечивают посредством системы покрытия, в порошковую смесь с наибольшим уровнем покрытия (37%) добавляли «вкусоароматическую систему» (подсластитель и идентифицирующие ароматические вещества) для дополнительного улучшения вкусовых качеств ласмидитана в форме ODT. В результате этих усилий были выбраны предпочтительные эксципиенты: было обнаружено, что высокоинтенсивный (искусственный) подсластитель «Аспартам» и ароматизирующий агент «Вишня» компенсируют остаточную горечь и неожиданно обеспечивают приятный на вкус вариант препарата ласмидитана в форме ODT. Другие негативные органолептические свойства, такие как покалывание на языке,

5 жжение в горле и онемение во рту были практически устранены. Кроме того, данные и моделирование in vitro показали, что состав ласмидитана в форме ODT по настоящему изобретению ожидаемо будет биоэквивалентен одобренной таблетке с немедленным высвобождением, и это проходит тестирование в клиническом исследовании LAIA (Bioequivalence of Lasmiditan Oral Disintegrating Tablet Compared to Current Immediate-Release Tablet Formulation to Support Treatment of Migraine).

Пример 5. Сравнительный пример

10 Неожиданно было обнаружено, что эффективность альтернативного, но схожего покрытия, имеющего противоположную энтеральную растворимость, Eudragit® E100 оказалась ниже, чем у покрытия Kollicoat® Smartseal, как с точки зрения эффективности маскирования вкуса, так и характеристик растворения при переработке в ODT. EUDRAGIT® E100 представляет собой катионный сополимер на основе диметиламиноэтилметакрилата, бутилметакрилата и метилметакрилата производства компании Evonik Health care. Он поставляется в виде полимерного твердого вещества (E 100), раствора в спирте (E 12,5) и в виде готовой к применению сухой смеси. 15 Eudragit® E доступен в продаже в качестве полимера, имеющего противоположную энтеральную растворимость, для применения в целях маскирования вкуса и, как ожидается, будет действовать аналогично покрытию Kollicoat® Smartseal, также с полимером, имеющим противоположную энтеральную растворимость, аналогичного химического класса.

20 Следующую процедуру можно применять для покрытия 0,3 кг ласмидитана гемисукцината с размером частиц $d_{10} = 55,0$ мкм, $d_{50} = 117,9$ мкм и $d_{90} = 220,9$ мкм или аналогично Eudragit® EPO. Заправляют устройство для нанесения покрытия в псевдооживленном слое, как описано в таблице 28, лекарственной субстанцией. Существует множество поставщиков, которые поставляют устройства для нанесения покрытия в псевдооживленном слое, способные наносить покрытие типа Wurster, и настройки оборудования могут отличаться у разных поставщиков, в частности в 25 отношении типа насадки и параметров псевдооживления. Приведенный пример относится к одному конкретному типу устройства для нанесения покрытия в псевдооживленном слое, однако специалисту в данной области понятно, что для достижения аналогичных результатов можно использовать другие устройства для нанесения покрытия в псевдооживленном слое.

Таблица 28. Описание оборудования для нанесения покрытия в псевдооживленном слое

Оборудование	Описание
Устройство для нанесения покрытия в псевдооживленном слое	CPI Модель 600
Камера	4 дюйма
Перегородка	2 дюйма x 5 дюймов x 0,5 дюйма
Насадка	CPI № 6, поколение 2 с 1 удлинителем
Псевдооживляющая	W6-10-1 с сетчатым экраном 325 меш

пластина	
----------	--

Получают раствор для гранулирования промежуточного покрытия ГПМЦ Е5 и SLS в очищенной воде, как показано в таблице 29.

Таблица 29. Композиция жидкости для промежуточного покрытия / гранулирования

Материал	Количество (г)	% масс./масс.	Функция
Очищенная вода	948,8	91,99	Растворитель (удаляется в процессе)
Лаурилсульфат натрия	1,7	0,16	Смачивающий агент
ГПМЦ Е5	80,9	7,84	Связующее
Всего	1031,4	100,00	--

- 5 Наносят раствор для гранулирования промежуточного покрытия до желаемого прироста массы от 5 до 15% масс., предпочтительно прироста массы 10% масс., используя целевые условия, показанные в таблице 30. Специалистам в данной области понятно, что аналогичные результаты обработки могут быть достигнуты при различных условиях и с разным оборудованием, а представленные в настоящем документе результаты являются примерами.

Таблица 30. Условия обработки для стадии гранулирования промежуточного покрытия

Параметр процесса	Заданное значение
Температура на входе	151–183 (°F)
Температура слоя	97–104 (°F) (целевая)
Ожижающий воздух	11,7–12,3 (куб. фут /мин)
Воздух для распыления	25–30 (фунтов на кв. дюйм)
Скорость распыления	3,5 (г/мин) (около 20% сушильной способности)

- 10 Таблица 31. Конечная теоретическая композиция ласмидитана с гранулированием промежуточного покрытия

Компонент	% масс./масс.
Ласмидитана гемисукцинат	90,0
Лаурилсульфат натрия	0,2
ГПМЦ Е5	9,8
Всего	100

- 15 Гранулированное промежуточное покрытие может необязательно быть просеяно для удаления оставшихся мелких частиц и чрезмерно гранулированного материала. Нанесение верхнего покрытия, имеющего противоположную энтеральную растворимость, Eudragit® Е РО на 0,253 кг ласмидитана с гранулированием промежуточного покрытия ГПМЦ. Получают дисперсию маскирующего вкус верхнего покрытия Eudragit® Е РО в очищенной воде, как показано в таблице 32.

Таблица 32. Жидкая композиция верхнего покрытия Eudragit® Е РО

Материал	Количество	% масс./масс.	Функция
----------	------------	---------------	---------

	(г)		
Стеариновая кислота (Kolliwax® S Fine)	24,8	1,29	Пластификатор
Лаурилсульфат натрия	16,5	0,86	Смачивающий агент
Очищенная вода	1630,9	85,00	Растворитель (удаляется в процессе)
Eudragit® EPO	164,4	8,57	Маскирующий вкус полимер
Тальк	82,1	4,28	Агент для уменьшения вязкости
Всего	1918,7	100,00	--

Наносят дисперсию верхнего покрытия до желаемого теоретического прироста массы 44% масс. (относительно загрузочной массы гранулированного субстрата), используя условия, описанные в таблице 33. Специалистам в данной области понятно, что аналогичные результаты обработки могут быть достигнуты при различных условиях и с разным оборудованием, а представленные в настоящем документе результаты являются примерами.

5 Таблица 33. Параметры процесса для нанесения покрытия в псевдооживленном слое, используемые при нанесении верхнего покрытия Eudragit® E PO

Параметр процесса	Заданное значение
Температура на входе	109–119 (°F)
Температура слоя	77 (°F) (целевая)
Ожижающий воздух	12 (куб. футов в минуту)
Воздух для распыления	20 (фунтов на кв. дюйм)
Скорость распыления	4,1 (г/мин) (около 40% сушильной способности)

Таблица 34. Конечная теоретическая композиция ласмидитана гемисукцината с маскированным вкусом при целевом уровне верхнего покрытия Eudragit® E PO в 44%

Компонент	% масс./масс.
Ласмидитана гемисукцинат	50,40
Eudragit® EPO	25,139
Лаурилсульфат натрия (верхнее покрытие)	2,523
Стеариновая кислота (Kolliwax S fine)	3,784
Тальк	12,555
ГПМЦ E5	5,490
Лаурилсульфат натрия (промежуточное покрытие)	0,112
Всего	100,0

Конечный материал с покрытием необязательно можно просеивать для удаления оставшихся мелких частиц и/или гранулированного материала.

Получение ODT с использованием лекарственной субстанции с покрытием Eudragit® E PO

5 Состав единичной дозы и состав на партию для получения репрезентативных 100 мг ласмидитана в форме ODT показаны в таблице 35 для теоретического размера партии в 300 таблеток.

Таблица 35. Состав единичной дозы и состав на партию для ODT

Ингредиент	мг/таблетка	% масс./масс.	г/партия
Ласмидитана гемисукцинат с покрытием Eudragit® E PO (уровень покрытия 44%)*	229,9	45,98	68,97
Pharmaburst® 500 (SPI Pharma)	267,6	53,52	80,28
Стеарилфумарат натрия (SPI Pharma)	2,5	0,5	0,75
Всего	500,00	100,00	150

*Эквивалентно 100 мг ласмидитана

10 АФИ с покрытием можно просеивать через сито 50 меш для разрушения рыхлых агломератов и для того, чтобы убедиться, что АФИ с покрытием находится в форме дискретных частиц. Pharmaburst® 500 взвешивают в сосуде объемом 500 мл, затем стеарилфумарат натрия в АФИ с покрытием. После этого сосуд вращают на смесителе Turbula в течение около 7 минут при 44 об/мин. Конечную смесь спрессовывали на одностанционном прессе FlexiTab с использованием круглой выпуклой оснастки диаметром 12 мм. Получали следующий профиль сжатия.

Таблица 36. Профиль сжатия для ODT

	Напряжение сжатия (МПа)			
	33	60	90	118
Твердая фракция (%)	0,72	0,79	0,84	0,86
Предел прочности при растяжении (МПа)	0,3	0,7	1,2	1,6
Растворение (с)	18	44	118	180
Хрупкость (%)	2,21	0,15	0,02	0,00

15 Результаты показывают, что на уровне сжатия 60 МПа формировали таблетки с достаточной прочностью для получения целевого показателя хрупкости 1,0%; однако время растворения 44 секунд при таком сжатии превышает допустимый предел в 30 секунд. Для уменьшения времени растворения до более приемлемых 18 секунд требуется напряжение сжатия 33 МПа, однако это приводит к получению мягких таблеток, что отражается в высоком значении хрупкости 2,21%,
20 представляющем риск для производства и последующего обращения. Таким образом, существует узкое и непрактичное рабочее окно сжатия для изготовления таблеток соответствующей прочности с малым временем растворения.

Для оценки свойств маскирования вкуса и высвобождения АФИ с покрытием Eudragit® E PO использовали ту же процедуру растворения, которая описана ранее в настоящем документе.

В таблице 37 показаны профили растворения со сдвигом рН для ODT, полученных с использованием АФИ без покрытия, АФИ с покрытием Kollicoat® Smartseal и АФИ с покрытием Eudragit® E PO. Растворение АФИ из таблетки по существу происходит в последовательности, в которой таблетка должна сначала растворяться перед растворением АФИ. В этом случае таблетки, изготовленные с Eudragit® E PO, растворяются медленно по сравнению с двумя другими таблетками. Таким образом, раннее время растворения для таблеток с Eudragit® E PO демонстрируют искусственно низкое высвобождение лекарственного средства, поскольку таблетка не полностью растворяется до примерно 4 минут по сравнению с предпочтительными 20 секундами для других таблеток. При рассмотрении моментов времени, начиная примерно со 120 секунд и далее, когда таблетка с Eudragit® E PO растворялась по меньшей мере на 50%, становится ясно, что скорость высвобождения из частиц АФИ с покрытием Eudragit® E PO значительно выше, чем у частиц АФИ с покрытием Kollicoat® Smartseal. Данные показывают, что покрытие Eudragit® E PO менее эффективно при подавлении высвобождения ласмидитана гемисукцината после полного растворения таблетки. Это еще более очевидно на 300-секундной временной отметке непосредственно перед сдвигом рН, где% высвобождения составляет 17,51% для АФИ с покрытием Kollicoat® Smartseal по сравнению с 53,26% для ласмидитана гемисукцината с покрытием Eudragit® E PO.

20 Таблица 37. Профиль сжатия для ODT

		Концентрация ласмидитана (мкг/мл)		
		100 мг ODT с АФИ без покрытия	100 мг ODT с АФИ с покрытием Smartseal, уровень УП 37%	100 мг ODT с АФИ с покрытием Eudragit® E PO, уровень УП 44%
Время (с)				
0		0,00	0,00	0,00
Смоделированная слюна (рН 6,5)	10	0,30	0,01	0,02
	20	24,66*	0,10*	0,05
	30	53,98	0,34	0,17
	40	78,41	0,70	0,32
	50	90,62	1,18	0,53
	60	95,87	1,56	0,90
	70	98,46	1,94	1,32
	80	100,04	2,36	1,85
	90	100,98	2,77	2,50
	100	101,61	3,23	3,26
	110	101,95	3,71	4,35

	120	102,19	4,16	5,39**
	150	102,80	5,86	9,54
	180	ни	7,71	15,76
	210	ни	9,73	24,15
	240	ни	11,98	34,19*
	300	ни	17,51	53,26
рН 2,6	360	ни	73,88	95,51
	420	ни	106,28	110,16
	480	ни	106,79	110,98

* Растворение таблетки на 100% в ванне растворения

** Растворение таблетки на около 50% в этот момент времени

ни = не измеряли

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая ласмидитан или его фармацевтически приемлемую соль и покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость.
- 5 2. Композиция по п. 1, в которой ласмидитан или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ласмидитана гемисукцинат.
3. Композиция по п. 1 или 2, в которой ласмидитан содержит гранулированные частицы, имеющие диапазон размеров от около 50 до около 275 мкм.
- 10 4. Композиция по любому из пп. 1–3, в которой покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, представляет собой Kollicoat® Smartseal 30 D, которое содержит сополимер метилметакрилата-ди(этил)аминоэтилметакрилата.
5. Композиция по п. 4, дополнительно имеющая уровень покрытия около 20–40% относительно массы гранулированных частиц ласмидитана после нанесения покрытия Kollicoat® Smartseal 30 D.
- 15 6. Композиция по п. 5, дополнительно имеющая уровень покрытия около 37% относительно массы гранулированных частиц ласмидитана после нанесения покрытия Kollicoat® Smartseal 30 D.
7. Композиция по любому из пп. 1–6, в которой ласмидитан, подлежащий нанесению покрытия Kollicoat® Smartseal 30 D, дополнительно содержит тальк.
- 20 8. Композиция по любому из пп. 1–7, в которой ласмидитан, подлежащий нанесению покрытия Kollicoat® Smartseal 30 D, дополнительно содержит тальк, а конечные частицы с покрытием имеют диапазон размеров от около 75 до около 300 мкм.
9. Композиция по п. 8, дополнительно содержащая тальк, Pharmaburst® 500 и стеарилфумарат натрия.
- 25 10. Композиция по п. 9, дополнительно содержащая подсластитель и ароматизатор.
11. Композиция по п. 10, в которой подсластитель представляет собой «Аспартам», а ароматизирующий агент представляет собой «Вишню».
- 30 12. Композиция по п. 11, содержащая:
от около 37% до 46% масс./масс. ласмидитана гемисукцината с покрытием Kollicoat® Smartseal 30 D,
от около 47% до 58% масс./масс. Pharmaburst® 500,

от около 3,9% до 4,9% масс./масс. смеси ароматизирующих агентов «Аспартам»/«Вишня» («Аспартам» около 68% и «Вишня» около 32% масс./масс.); и от около 1,3% до 1,7% масс./масс. стеарилфумарата натрия.

13. Композиция по п. 11, содержащая:
- 5 (i) около 40,2% масс./масс. ласмидитана гемисукцината с покрытием Kollicoat® Smartseal 30 D (уровень покрытия около 37%),
- (ii) около 0,80% масс./масс. талька,
- (iii) около 54,0% масс./масс. Pharmaburst® 500,
- (iv) около 2,0% масс./масс. стеарилфумарата натрия,
- 10 (v) около 1,0% масс./масс. ароматизатора «Вишня», и
- (vi) около 2,0% масс./масс. «Аспартама».
14. Композиция по любому из пп. 1–13, дополнительно содержащая дозу ласмидитана от около 25 мг до около 200 мг.
15. Композиция по п. 14, дополнительно содержащая дозу ласмидитана от около 25 мг до около 15 100 мг.
16. Композиция по п. 15, дополнительно содержащая дозу ласмидитана около 25 мг.
17. Композиция по п. 15, дополнительно содержащая дозу ласмидитана около 50 мг.
18. Композиция по п. 15, дополнительно содержащая дозу ласмидитана около 75 мг.
19. Композиция по п. 15, дополнительно содержащая дозу ласмидитана около 100 мг.
20. Композиция по п. 14, дополнительно содержащая дозу ласмидитана около 150 мг.
21. Композиция по любому из пп. 1–20, дополнительно содержащая таблетку для рассасывания в полости рта.
22. Способ лечения мигрени у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества композиции по любому из пп. 1–20.
- 25 23. Композиция по любому из пп. 1–20 для применения в терапии.
24. Композиция по любому из пп. 1–20 для применения при лечении мигрени.
25. Спрессованная таблетка для рассасывания в полости рта, включающая в себя вещество для улучшения растворения таблеток и множество звеньев, содержащих:

i) множество частиц, содержащих терапевтически эффективное количество ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли;

5 ii) покрытие, имеющее противоположную энтеральную растворимость, на частицах, содержащее полимер, имеющий противоположную энтеральную растворимость, с количественным уровнем покрытия от 20% до 40%;

причем вещество для улучшения растворения таблеток и множество звеньев спрессовывают в таблетку для рассасывания в полости рта, имеющую хрупкость 1% или менее при приложении усилия сжатия от 6 кН до 50 кН во время изготовления таблетки.

26. Способ изготовления таблетки для рассасывания в полости рта по п. 21, включающий:

10 a) получение множества частиц, содержащих терапевтически эффективное количество ласмидитана или его фармацевтически приемлемой соли;

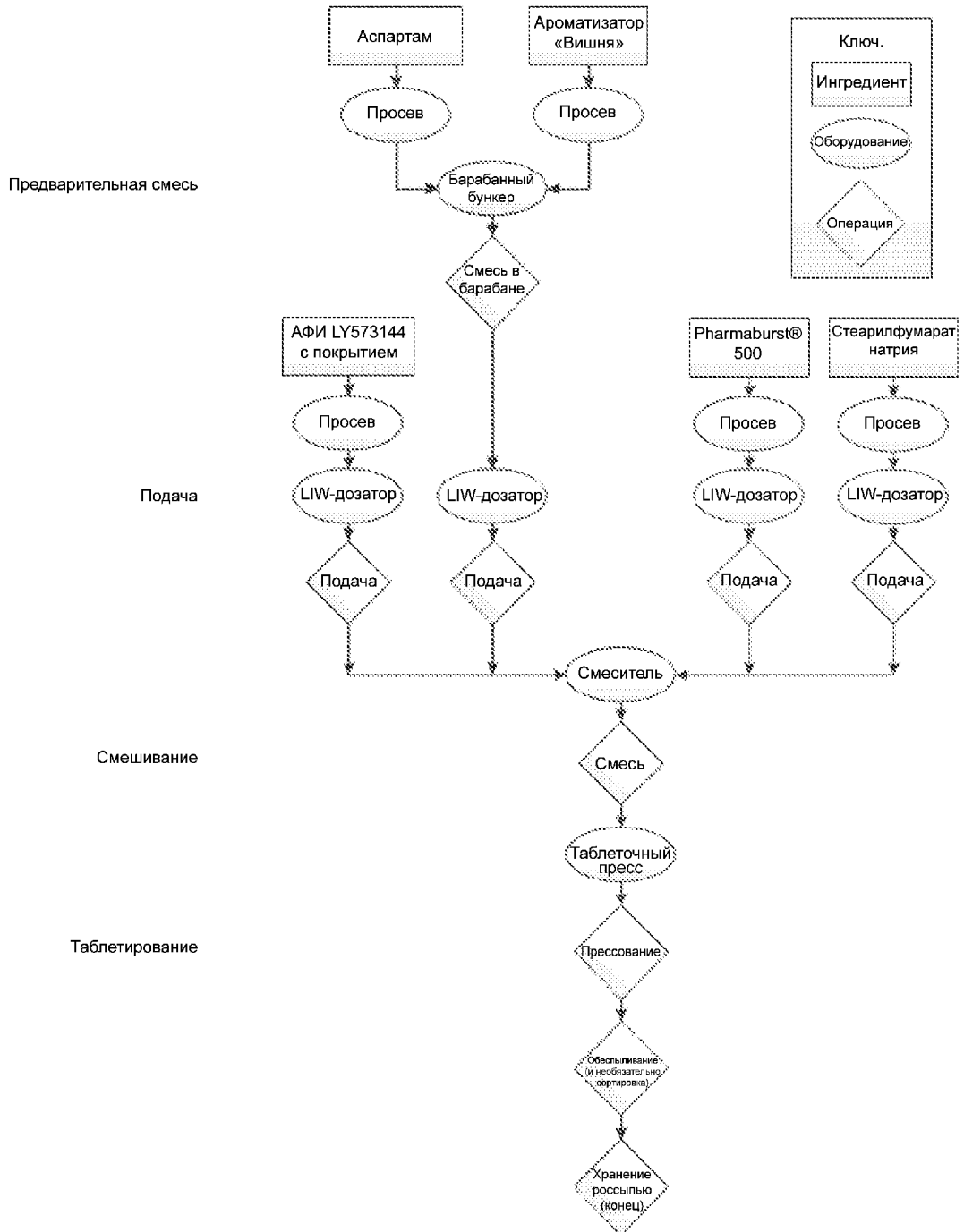
b) нанесение на частицы покрытия, содержащего полимер, имеющий противоположную энтеральную растворимость, на стадии (a) с получением таким образом множества звеньев;

15 c) смешивание множества звеньев стадии (b) с по меньшей мере одним эксципиентом таблетки, содержащим вещество для улучшения растворения таблеток, с получением таким образом смеси;

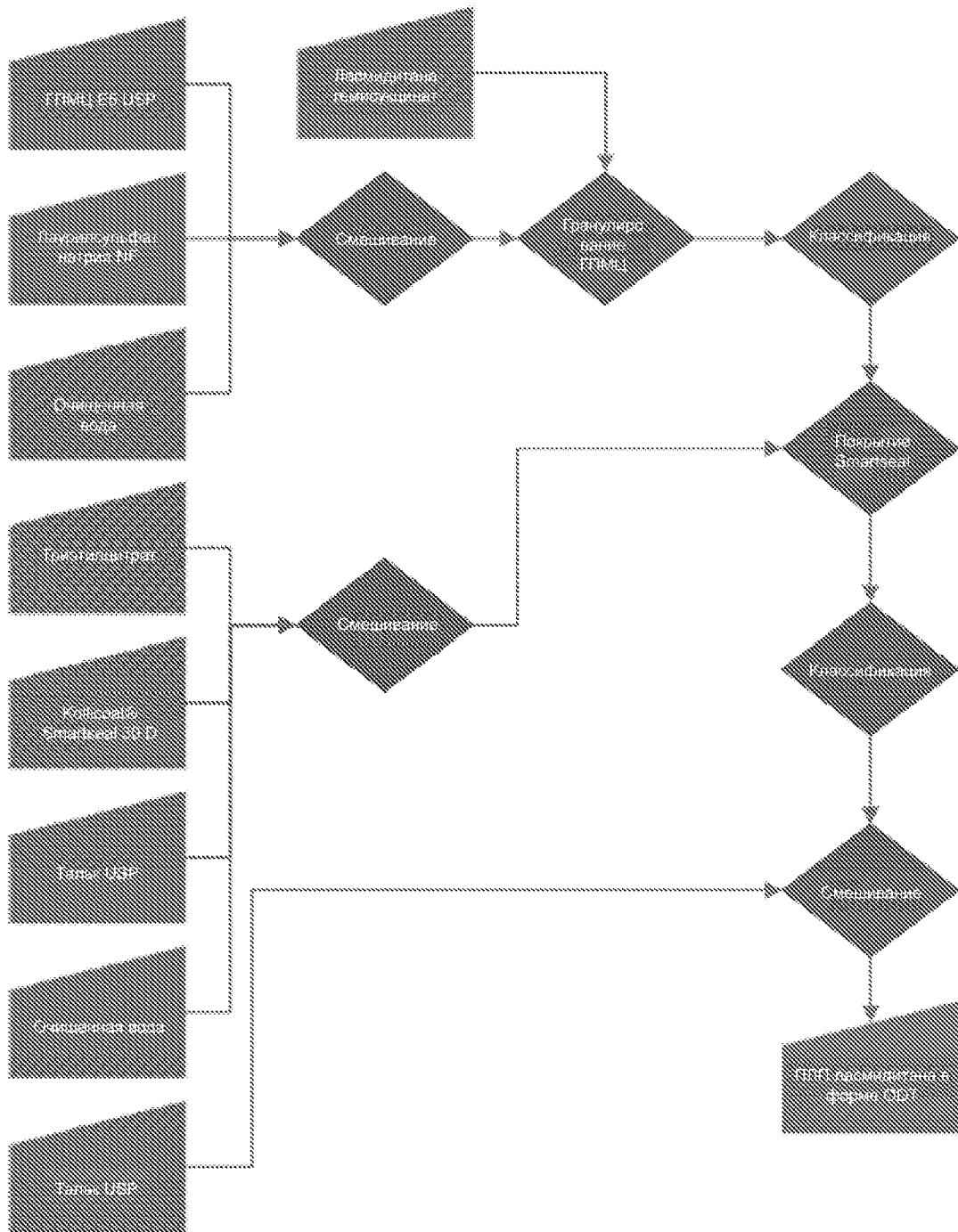
d) смешивание смеси, полученной на стадии (c), с ароматизатором и подсластителем с получением смеси с маскированным вкусом;

e) смешивание смеси с маскированным вкусом с сухим смазывающим веществом; и

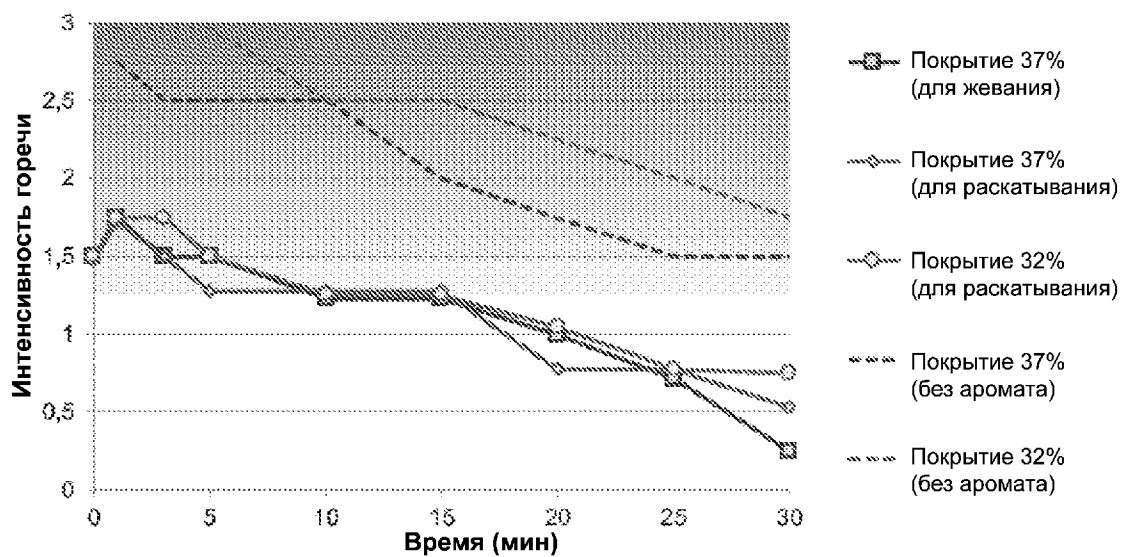
20 f) спрессовывание смеси, полученной на стадии (e), с получением таким образом спрессованной таблетки для рассасывания в полости рта.



ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4