

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393501** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.04.23

(22) Дата подачи заявки
2022.07.14

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C07C 235/60 (2006.01)

(54) **ТАБЛЕТКА, СОДЕРЖАЩАЯ СОЛЬ N-(8-(2-ГИДРОКСИБЕНЗОИЛ)АМИНО)КАПРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

(31) **21185861.8**

(32) **2021.07.15**

(33) **EP**

(86) **PST/EP2022/069704**

(87) **WO 2023/285580 2023.01.19**

(71) Заявитель:
НОВО НОРДИСК А/С (DK)

(72) Изобретатель:
**Вильгельмсен Томас Квистгорд,
Дамгорд Изабель Варгас (DK)**

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к таблетке, содержащей соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты. Настоящее изобретение дополнительно относится к способам получения такой таблетки и ее применению в медицине.

202393501
A1

202393501

A1

ТАБЛЕТКА, СОДЕРЖАЩАЯ СОЛЬ N-(8-(2-ГИДРОКСИБЕНЗОИЛ)АМИНО)КАПРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Настоящее изобретение относится к таблетке, содержащей соль N-(8-(2-
5 гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты, ее применению в медицине, а также к способу получения таблетки, содержащей соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 Приблизительно 70% всех лекарственных препаратов вводятся в виде таблеток. Тем не менее, инъекции являются наиболее распространенным средством введения белковых и пептидных лекарственных средств. Соблюдение пациентом схем введения лекарственного средства с помощью любого из этих парентеральных путей в целом является недостаточным и существенно
15 ограничивает терапевтическую ценность лекарственного средства, особенно при таких заболеваниях, как диабет.

Пероральное введение имеет ряд привлекательных преимуществ по сравнению с инъекцией. Эти преимущества особенно актуальны для лечения пациентов детского возраста и включают устранение боли и дискомфорта,
20 ассоциированных с инъекциями, и исключение возможных инфекций, вызванных ненадлежащим применением или повторным применением игл. Кроме того, пероральные составы являются менее дорогими в производстве, поскольку их не нужно изготавливать в стерильных условиях. Однако низкая биодоступность белков и пептидов делает разработку пероральных лекарственных форм, содержащих
25 пептиды, сложной задачей.

Было обнаружено, что N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлаты, такие как N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат натрия, повышают пероральную биодоступность аналогов GLP-1, как описано, например, в WO 2010/020978, WO
30 2012/080471, WO 2013/189988, WO 2013/139694, WO 2013/139695 и WO 2014/177683.

Несмотря на эти результаты, все еще остается необходимость в дальнейшей оптимизации пероральных лекарственных форм, содержащих соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты и пептид GLP-1.

35 Таблетки представляют собой твердые составы определенной формы и являются широко используемой лекарственной формой в фармацевтических продуктах. Таблетки часто изготавливают путем прессования порошка для

обеспечения определенной формы (так называемое «таблетирование»). Как правило, таблетка содержит основную часть и две противоположные сферы. Исходя из формы основной части таблетки, таблетки зачастую классифицируют в широком смысле на «круглые» и «имеющие определенную форму». Руководство по 5 техническому регламенту таблетирования Американской ассоциации фармацевтов (7^е издание) описывает общую терминологию, касающуюся конструкции таблетки. Например, круглая таблетка имеет конфигурацию, при которой все оси равны от центральной точки наружной стороны. Круглые таблетки имеют фактически круглую основную часть, а их малая и большая оси имеют фактически одинаковую длину. 10 Согласно руководству по техническому регламенту таблетирования Американской ассоциации фармацевтов (7^е издание) имеющие определенную форму таблетки включают следующую конфигурацию: капсула, модифицированная капсула, овал и геометрические формы. Примерами имеющих определенную форму таблеток являются овальные таблетки и таблетки в форме капсулы. Овальные таблетки или 15 таблетки овальной формы имеют основную часть, включающую концевой радиус, боковой радиус, высоту ядра, большую и малую ось, где соотношение между большой и малой осью составляет больше 1,0. Капсульные таблетки или таблетки в форме капсул имеют основную часть, включающую концевой радиус, высоту ядра, большую и малую ось, где соотношение между большой и малой осью составляет 20 больше 1,0.

Помимо различных форм основной части таблетки, таблетка может также определяться формой сферы таблетки. Например, выпуклая овальная таблетка представляет собой таблетку овальной формы, имеющую по меньшей мере одну выпуклую сферу. В производстве термин «вогнутый» используется для обозначения 25 как вогнутой поверхности сферы пуансона, так и поверхности полученной таблетки. В техническом отношении сфера пуансона обычно имеет вогнутую форму, и, следовательно, она дает таблетку с выпуклой сферой. Существует две распространенные конструкции сферы: стандартная сфера и составная сфера. Конструкция составной сферы представляет собой конструкцию, в которой из 30 центральной точки сферы через диаметр, малую ось или большую ось сферы образуется по меньшей мере две дуги или радиуса. Конструкция стандартной сферы представляет собой конструкцию, в которой из центральной точки сферы через диаметр, малую ось или большую ось образуется единственная дуга.

Недооцениваемым фактором, который, однако, играет важную роль в 35 соблюдении пациентом режима, является органолептический аспект таблетки. Органолептические свойства таблетки собственно определяют готовность пациента

проглотить таблетку. Например, определенные формы характеризуются лучшими органолептическими свойствами, чем другие, поскольку, по-видимому, их легче проглатывать. Также или в качестве альтернативы таблетки с явными дефектами и изъянами в их поверхности или на ней, могут восприниматься
5 потребителями/пациентами как бракованные и близкие к распадению, что приводит к отказу потребителей от таких таблеток и несоблюдению ими схемы приема лекарственных препаратов.

Таким образом, основной проблемой, которая может появляться во время или после изготовления таблеток, является растрескивание. Это может проявляться
10 различными способами. Оно может находиться в диапазоне от поверхностного растрескивания вплоть до кеппинга и расслаивания. Даже несмотря на то, что определенные формы таблеток в целом менее склонны к образованию трещин или других дефектов на поверхности таблетки, такие формы не всегда подходят для конкретной фармацевтической композиции, и поэтому приходится искать другие
15 решения.

Таким образом, целью настоящего изобретения является обеспечение таблетки, содержащей соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты, которая характеризуется хорошими органолептическими свойствами. Дополнительная цель заключается в том, чтобы оптимизировать конструкцию
20 таблетки таким образом, чтобы уменьшить появление трещин на поверхности таблетки во время изготовления.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к таблетке, содержащей соль N-(8-(2-
25 гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты, например, N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат натрия (SNAC). Таблетка согласно настоящему изобретению является продолговатой. Таблетка согласно настоящему изобретению имеет две составные сферы и может иметь основную часть овальной формы или в форме капсулы. Настоящее изобретение основано на понимании того, что когда
30 фармацевтическую композицию, содержащую соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты, например, N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат натрия (SNAC), прессуют в таблетку, такую как таблетка овальной формы, при выталкивании таблетки на сфере таблетки или по всей ее поверхности могут образоваться одна или более нерегулярных трещин,
35 которые расположены более или менее вдоль и/или параллельно большой оси таблетки.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что преимуществом является конструкция сферы, если смотреть спереди, при которой центральная часть сферы является уплощенной, в то время как периферии сферы сохраняется быстрое увеличение глубины сферы. Иными словами, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что образование трещин во время процесса таблетирования резко снижается, если индексное значение составляет 0,67 или меньше. Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что отношение высоты таблетки к ширине, составляющее 0,9 или меньше, отношение высоты таблетки к глубине сферы, составляющее более 4,3, и отношение большого радиуса малой оси к ширине, составляющее более 1,15, могут приводить к хорошим органолептическим свойствам.

В раскрытии настоящего изобретения будут описаны варианты осуществления и аспекты, которые будут направлены на вышеупомянутую цель или которые будут направлены на цели, очевидные из приведенного ниже раскрытия, а также из описания иллюстративных вариантов осуществления.

Таким образом, в первом аспекте настоящее изобретение относится к таблетке, такой как продолговатая таблетка овальной формы с составной сферой, содержащая соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты в общем количестве, составляющем от приблизительно 60 до 99,8% по весу, в пересчете на общий вес таблетки, причем таблетка характеризуется:

(a) отношением высоты таблетки к ширине, составляющим 0,9 или меньше, как, например, составляющим приблизительно 0,05–0,9;

(b) отношением высоты таблетки к глубине сферы, составляющим более 4,3, как, например, составляющим приблизительно 4,4–100;

(c) отношением большого радиуса малой оси к ширине, составляющим более 1,15, как, например, составляющим приблизительно 1,16–100; и/или

(d) индексным значением, составляющим 0,67 или меньше, как, например, составляющим приблизительно 0,05–0,67.

Соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты может представлять собой N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат натрия (SNAC). Соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты, такая как SNAC, может быть гранулированной.

Таблетка согласно первому аспекту может дополнительно содержать активный фармацевтический ингредиент, такой как пептид. В некоторых вариантах осуществления пептид может представлять собой агонист GLP-1. Агонист GLP-1 может представлять собой семаглутид. В некоторых вариантах осуществления

пептид может присутствовать в общем количестве, составляющим от приблизительно 0,1 до 40% по весу, в пересчете на общий вес таблетки.

В некоторых вариантах осуществления таблетка может дополнительно содержать смазывающее вещество. Смазывающее вещество может присутствовать
5 в общем количестве, составляющем приблизительно 0,1–7% по весу, в пересчете на общий вес таблетки. Смазывающее вещество может представлять собой стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления таблетка может дополнительно содержать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных
10 веществ.

Во втором аспекте представлен способ получения таблетки согласно первому аспекту.

В третьем аспекте представлен набор пуансонов, содержащий верхний пуансон, нижний пуансон и матрицу для изготовления таблетки согласно первому
15 аспекту.

В четвертом аспекте представлена таблетка согласно первому аспекту настоящего изобретения для применения в медицине.

В альтернативном четвертом аспекте представлен способ лечения диабета или ожирения, включающий введение таблетки согласно первому аспекту пациенту,
20 нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления таблетку вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления таблетку вводят один раз в день или реже, как, например, один раз в неделю.

В пятом аспекте представлена таблетка согласно первому аспекту настоящего изобретения для применения в лечении диабета или ожирения.

25

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Далее варианты осуществления настоящего изобретения будут описаны со ссылкой на следующие графические материалы.

На фиг. 1 представлен вид сверху таблетки 1 согласно настоящему
30 изобретению.

На фиг. 2 представлен вид в разрезе вдоль линии а–а с фиг. 1.

На фиг. 3 представлен вид в разрезе вдоль линии b–b с фиг. 1.

На фиг. 4 представлен вид сверху плана таблетки 1 согласно настоящему изобретению.

35 На фиг. 5 представлен вид сбоку плана таблетки 1 согласно настоящему изобретению.

На фиг. 6 представлен вид спереди плана таблетки 1 согласно настоящему изобретению.

На фиг. 7 представлен вид в разрезе вдоль линии b–b с фиг. 1 таблетки 1 согласно настоящему изобретению, на котором показаны малый радиус малой оси и большой радиус малой оси, а также части соответствующих им окружностей.

На фиг. 8 представлен вид в разрезе вдоль линии b–b с фиг. 1 таблетки 1 согласно настоящему изобретению, на котором дополнительно указаны малая окружность малой оси и центральные точки малой окружности малой оси и большой окружности малой оси.

10 На фиг. 9 показаны иллюстративные таблетки с одной или более трещинами.
На фиг. 10 показаны иллюстративные таблетки без трещин.
На фиг. 11 показан пример таблетки с глубокой трещиной.
Фигуры представляют собой схемы и упрощены для ясности, и на них показаны только детали, которые необходимы для понимания настоящего изобретения, в то время как прочие детали опущены. На всех из них одинаковые ссылочные позиции используются для обозначения идентичных или соответствующих частей.

ОПИСАНИЕ

20 Когда в дальнейшем используются такие термины, как «верхний» и «нижний», «правый» и «левый», «горизонтальный» и «вертикальный», «по часовой стрелке» и «против часовой стрелки», «передний», «краевой» и «боковой» или подобные относительные выражения, они относятся только к прилагаемым фигурам, а не к реальной ситуации применения. Показанные фигуры представляют собой схематические изображения, поэтому подразумевается, что конфигурация различных структур, а также их относительные размеры служат только для иллюстративных целей.

В настоящем описании использование единственного числа включает множественное число, а слова в единственном числе означают «по меньшей мере один», если конкретно не утверждается иное. Кроме того, использование термина «включающий», а также прочих форм, таких как «включает» и «включенный», не является ограничивающим. Подразумевается, что используемый в данном документе союз «и» является включающий, и не подразумевается, что союз «или» является исключаящим, если не указано иное. Например, подразумевается, что фраза «или в качестве альтернативы» является исключаящей. Используемый в

данном документе термин «и/или» относится к любой комбинации вышеупомянутых признаков, включая использование одного признака.

Ниже приведено подробное описание конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения со ссылкой на графические материалы.

5 Согласно первому аспекту представлена таблетка 1, содержащая соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты в общем количестве, составляющем от приблизительно 60 до 99,8% по весу, в пересчете на общий вес таблетки, причем таблетка характеризуется:

10 (а) отношением высоты таблетки к ширине, составляющим 0,9 или меньше, как, например, составляющим приблизительно 0,05–0,9;

(b) отношением высоты таблетки к глубине сферы, составляющим более 4,3, как, например, составляющим приблизительно 4,4–100;

(c) отношением большого радиуса малой оси к ширине, составляющим более 1,15, как, например, составляющим приблизительно 1,16–100; и/или

15 (d) индексным значением, составляющим 0,67 или меньше, как, например, составляющим приблизительно 0,05–0,67.

Таблетка 1 согласно первому аспекту настоящего изобретения является продолговатой и может также называться таблеткой овальной формы или таблеткой в форме капсулы с составной сферой.

20 Таблетка 1 может иметь идентификатор, такой как гравировка. В некоторых вариантах осуществления таблетка согласно настоящему изобретению представляет собой таблетку с вогнутыми элементами. В некоторых вариантах осуществления таблетка согласно настоящему изобретению представляет собой таблетку с выпуклыми элементами.

25 Общее количество соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты может составлять от приблизительно 65 до 99% по весу, в пересчете на общий вес таблетки. В некоторых вариантах осуществления общее количество соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты может составлять от приблизительно 70 до 99% по весу, в пересчете на общий вес таблетки. В некоторых вариантах осуществления общее количество соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты может составлять от приблизительно 75 до 99% по весу, в пересчете на общий вес таблетки. В некоторых вариантах осуществления общее количество соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты может составлять от приблизительно 80 до 99% по весу, в пересчете на общий вес таблетки. В
30
35 некоторых вариантах осуществления общее количество соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты может составлять от приблизительно

85 до 99% по весу, в пересчете на общий вес таблетки. В некоторых вариантах осуществления общее количество соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты может составлять от приблизительно 90 до 99% по весу, в пересчете на общий вес таблетки. В некоторых вариантах осуществления общее количество соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты может составлять от приблизительно 70 до 98% по весу, в пересчете на общий вес таблетки. В некоторых вариантах осуществления общее количество соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты может составлять от приблизительно 75 до 98% по весу, в пересчете на общий вес таблетки. В некоторых вариантах осуществления общее количество соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты может составлять от приблизительно 80 до 98% по весу, в пересчете на общий вес таблетки. В некоторых вариантах осуществления общее количество соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты может составлять от приблизительно 85 до 98% по весу, в пересчете на общий вес таблетки. В некоторых вариантах осуществления общее количество соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты может составлять от приблизительно 90 до 98% по весу, в пересчете на общий вес таблетки. В некоторых вариантах осуществления общее количество соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты может составлять от приблизительно 85 до 97% по весу, в пересчете на общий вес таблетки. В некоторых вариантах осуществления общее количество соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты может составлять от приблизительно 90 до 97% по весу, в пересчете на общий вес таблетки. В некоторых вариантах осуществления общее количество соли N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты может составлять от приблизительно 79 до 90% по весу, в пересчете на общий вес таблетки.

Соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты может быть гранулированной.

В некоторых вариантах осуществления соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты представляет собой N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат натрия (SNAC), такой как гранулированный SNAC.

Общий вес таблетки 1 может составлять приблизительно 50–1200 мг, как, например, приблизительно 100 мг, или приблизительно 300 мг, или приблизительно 500 мг, или приблизительно 700 мг, или приблизительно 1050 мг.

В некоторых вариантах осуществления общий вес таблетки 1 составляет приблизительно 90–190 мг, как, например, приблизительно 100–175 мг. В некоторых вариантах осуществления общий вес таблетки 1 составляет приблизительно 190–

290 мг, как, например, приблизительно 200–280 мг. В некоторых вариантах осуществления общий вес таблетки 1 составляет приблизительно 290–390 мг, как, например, приблизительно 300–380 мг. В некоторых вариантах осуществления общий вес таблетки 1 составляет приблизительно 390–490 мг, как, например, приблизительно 400–485 мг. В некоторых вариантах осуществления общий вес таблетки 1 составляет приблизительно 490–590 мг, как, например, приблизительно 500–585 мг. В некоторых вариантах осуществления общий вес таблетки 1 составляет приблизительно 590–850 мг, как, например, приблизительно 600–830 мг. В некоторых вариантах осуществления общий вес таблетки 1 составляет приблизительно 850–1200 мг, как, например, приблизительно 860–1150 мг.

Таблетка 1 согласно первому аспекту может дополнительно содержать активный фармацевтический ингредиент (API), такой как пептид, и необязательно смазывающее вещество.

Активный фармацевтический ингредиент может присутствовать в общем количестве, составляющем от приблизительно 0,1 до 40% по весу, в пересчете на общий вес таблетки. В некоторых вариантах осуществления API представляет собой пептид. В некоторых вариантах осуществления пептид представляет собой агонист GLP-1. В некоторых вариантах осуществления API представляет собой семаглутид.

Смазывающее вещество, такое как стеарат магния, может присутствовать в общем количестве, составляющем приблизительно 0,1–7%, как, например, 0,5–3% по весу, в пересчете на общий вес таблетки. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество присутствует в общем количестве, составляющем приблизительно 1,5–2,5%. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество присутствует в количестве, составляющем приблизительно 1,5%, или 1,6%, или 1,7%, или 1,8%, или 1,9%, или 2,0%, или 2,1%, или 2,2%, или 2,3%, или 2,4%, или 2,5%.

Смазывающее вещество может представлять собой тальк, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, глицерилбегенат, глицерилдебегенат, бегеноилполиоксил-8-глицериды, полимеры полиэтиленоксида, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, олеат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, гидрогенизированные растительные масла, диоксид кремния и/или полиэтиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Форма таблетки

На фиг. 1–8 проиллюстрирована внешняя форма одного варианта осуществления таблетки по настоящему изобретению.

5 Как показано на фиг. 1, 2 и 3, часть/объем между противоположными сферами таблетки 1 называется основной частью 2, тогда как внешняя область между противоположными сферами, окружающими основную часть 2, называется ободок 2а.

10 Как показано на фиг. 4, таблетка 1 является более длинной в одном направлении, если смотреть с наружной стороны (вид сверху). Таблетка 1 может иметь центральную точку С, также известную как центрост. Таблетка 1 имеет большую ось 3 и малую ось 4. Большая ось и малая ось перпендикулярны друг другу. Большая и малая ось имеют точку пересечения. Точка пересечения между большой и малой осью соответствует центральной точке С. Большая ось может также называться продольной центральной осью. Малая ось также может называться поперечной центральной осью. Длина L таблетки 1 соответствует длине большой оси. Ширина W таблетки соответствует длине малой оси. Таблетка 1 имеет концевой радиус 5 и боковой радиус 6. Концевой радиус 5 расположен на любом конце таблетки 1. Боковой радиус 6 расположен на любой стороне таблетки 1. Боковой радиус вместе с концевым радиусом определяют форму основной части.

20 Например, если таблетка определенной формы имеет основную часть, у которой боковой радиус стремится к бесконечности, такая таблетка называется таблеткой в форме капсулы. Иначе говоря, основная часть таблетки с конфигурацией капсулы имеет только один радиус, т. е. концевой радиус, и параллельные бока. Таблетка с основной частью, определяемой боковым радиусом и концевым радиусом, в целом называется конфигурацией овальной таблетки, и, таким образом, включает также таблетки в форме капсулы.

Соотношение между длиной и шириной таблетки также называется в данном документе «отношением длины к ширине». Если отношение длины к ширине составляет более 1,0, таблетка также может называться «продолговатой таблеткой».

30 Примерами продолговатой таблетки являются таблетки в форме капсулы или таблетки овальной формы. Отношение длины к ширине может быть рассчитано согласно формуле (I).

$$\text{Отношение длины к ширине} = \frac{\text{длина (L)}}{\text{ширина (W)}} > 1,0 \quad (I)$$

35 Как показано на фиг. 5 и 6, таблетка 1 содержит основную часть 2. Основная часть 2 имеет верхнюю поверхность и нижнюю поверхность. Основная часть 2

характеризуется высотой, также называемую в данном документе «высотой ядра» 7 таблетки. Таблетка 1 также содержит две противоположные сферы 8. Сферы 8 являются фактически зеркально-симметричными. Верхняя или первая сфера 8 образована как выпуклость верхней поверхности основной части 2, а нижняя или
5 вторая сфера 8 образована как выпуклость нижней поверхности основной части 2. Каждая сфера 8 характеризуется большим радиусом 9 большой оси и малым радиусом 10 большой оси.

Каждая сфера 8 также характеризуется большим радиусом 14 малой оси и малым радиусом 15 малой оси. Таблетка 1 также может содержать фаску 16.
10 Если таблетка 1 не содержит фаску 16, то ширина сферы 12 соответствует ширине W таблетки

Каждая сфера 8 характеризуется глубиной 11 сферы и шириной 12 сферы. Общая высота 13 таблетки 1 может быть рассчитана путем сложения глубины 11 сферы каждой сферы 8 и высоты 7 ядра.

15 Сфера может определяться как мелкая, стандартная, глубокая, очень глубокой или с модифицированным шариком согласно руководству по техническому регламенту таблетирования (TMS) Американской ассоциации фармацевтов (7^е издание, раздел 3, стр. 54, TMS-N23).

На фиг. 7 и 8 схематично показана точка пересечения 17 между большой
20 окружностью 14а малой оси и одной из малых окружностей (15а) малой оси. Большой радиус 14 малой оси определяет большую окружность 14а малой оси, а каждый малый радиус 15 малой оси определяет малую окружность 15а малой оси. Точки пересечения 17 имеют соответствующую проецируемую точку пересечения 17а на поверхности основной части, причем данная поверхность параллельна
25 малой оси 4. Как проиллюстрировано на фиг. 7 и 8, таблетка 1 может иметь четыре точки пересечения 17, по две точки пересечения на сферу 8, и, следовательно, четыре проецируемые точки пересечения 17а, по две проецируемые точки пересечения на сферу 8. Расстояние между первой проецируемой точкой пересечения 17а и второй проецируемой точкой пересечения 17 показано на фиг. 7
30 и 8 как расстояние (D). Расстояние (D) может измеряться в миллиметрах (мм). Часть ширины 12 сферы, составленная двумя малыми радиусами 15 малой оси, может быть рассчитана согласно формуле (II).

Часть ширины сферы, образованная малым радиусом малой оси = ширина (12) сферы –
расстояние (D) (II)

Наличие составной сферы вместо стандартной сферы позволяет увеличить объем. Увеличение объема сферы будет уменьшать высоту ядра таблетки, из-за чего таблетка выглядит более тонкой, и ее будет легче глотать. Однако пересечение фаски с малым радиусом большой оси и малым радиусом малой оси сферы становится точкой повышенного напряжения для пуансона/пуансонов, которая подвержена повреждению при экстремальных нагрузках, и, следовательно, характеризуется значительно более низким максимальным усилием прессования, чем у стандартной сферы. Экстремальные нагрузки не являются редкостью при конфигурации с составной сферой. Составная сфера характеризуется большим объемом; следовательно, когда сфера верхнего пуансона входит в матрицу, она захватывает больший объем воздуха, который затем должен удаляться во время прессования. По этой причине применение составной сферы может потребовать меньшей скорости вращения матрицы и/или большего усилия прессования и/или нескольких циклов усилий прессования, чем стандартная сфера и, тем самым, ограничить скорость и широкую применимость таблетирования.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что, когда соотношение между частью ширины сферы, образованной малым радиусом малой оси (формула II), и шириной 12 сферы составляет 0,67 или меньше, образование трещин во время таблетирования может быть значительно уменьшено. Соотношение между двумя частями малых радиусов малой оси ширины сферы и шириной 12 сферы определяется в данном документе как индексное значение. Следовательно, таблетка 1 характеризуется индексным значением, составляющим 0,67 или меньше. Индексное значение определяет закругление кромок сферы, и оно может быть рассчитано согласно формуле (III) и обеспечивает то, что сфера является достаточно узкозакругленной по бокам сферы от фаски. Индексное значение, составляющее 0,67 или меньше, может приводить к меньшему боковому перемещению порошка в сфере во время прессования, и меньше воздуха может захватываться в центре сферы во время прессования.

$$\text{Индексное значение} = \frac{\text{ширина (12) сферы} - \text{расстояние (D)}}{\text{ширина (12) сферы}} \leq 0,67 \quad (\text{III})$$

Отношение высоты таблетки к глубине сферы может быть рассчитано согласно формуле (IV). Отношение высоты таблетки к глубине сферы, составляющее более 4,3, обеспечивает то, что сфера является мелкой или стандартной, как определено в руководстве по техническому регламенту

таблетирования (TMS) Американской ассоциации фармацевтов (7^е издание, раздел 3, стр. 54, TMS-N23). Слишком глубокая сфера может усиливать образование трещин и может препятствовать мерам, направленным на уменьшение образования трещин. В случае более глубоких сфер может происходить большее боковое перемещение порошка от периферии сферы в направлении центра сферы, что может приводить к захвату воздуха в центре сферы.

$$\text{Отношение высоты таблетки к глубине сферы} = \frac{\text{общая высота (13)}}{\text{глубина (11) сферы}} > 4,3 \quad (\text{IV})$$

Отношение большого радиуса малой оси к ширине определяет уплотненность сферы и может быть рассчитано согласно формуле (V). Отношение большого радиуса малой оси к ширине более 1,15 обеспечивает то, что центральная части сферы не является чрезмерной округлой, поскольку это может усиливать образование трещин и может препятствовать мерам, направленным на уменьшение образования трещин. В случае более круглых сфер может происходить большее боковое перемещение порошка от периферии сферы в направлении центра сферы, что может приводить к захвату воздуха в центре сферы.

$$\text{Отношение большого радиуса малой оси к ширине} = \frac{\text{большой радиус (15) большой оси}}{\text{ширина (W)}} > 1,15 \quad (\text{V})$$

Отношение высоты таблетки к ширине может быть рассчитано согласно формуле (VI). Отношение высоты таблетки к ширине, составляющее $\leq 0,9$, обеспечивает то, что высота таблетки меньше ее ширины.

$$\text{Отношение высоты таблетки к ширине} = \frac{\text{общая высота (13)}}{\text{ширина (W)}} \leq 0,9 \quad (\text{VI})$$

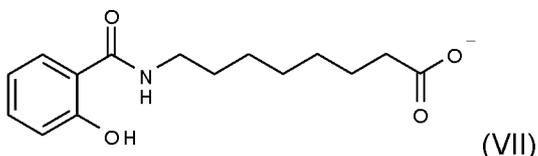
Не ограничиваясь какой-либо теорией, полагают, что малый радиус на периферии сферы (если смотреть спереди) и гораздо больший радиус в центре сферы, так что образуется большая плоская область, где могла бы возникнуть трещина, приводит к уменьшению образования трещин, т. е. уменьшению числа таблеток с трещиной, по сравнению с числом таблеток без трещины.

Композиция таблетки

Композиция таблетки может содержать соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты, такую как SNAC, пептид, такой как агонист GLP-1, смазывающее вещество, такое как стеарат магния, и необязательно по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Композиция таблетки может быть гранулированной.

Соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты

Структурная формула N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлата показана в виде химической формулы (VII).



5 В некоторых вариантах осуществления соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты содержит один одновалентный катион, два одновалентных катиона или один двухвалентный катион. В некоторых вариантах осуществления соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты выбрана из группы, состоящей из натриевой соли, калиевой соли и/или кальциевой соли N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты. В одном варианте осуществления соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты выбрана из группы, состоящей из натриевой соли, калиевой соли и/или аммониевой соли. В одном варианте осуществления соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты представляет собой натриевую соль или калиевую соль. N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлатные соли можно получать с помощью способа, описанного, например, в WO 96/030036, WO 00/046182, WO 01/092206 или WO 2008/028859.

Соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты может быть кристаллической и/или аморфной. В некоторых вариантах осуществления средство доставки предусматривает ангидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, сольват или треть гидрат соли N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты, а также их комбинации. В некоторых вариантах осуществления средство доставки представляет собой соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты, описанную в WO 2007/121318.

25 В некоторых вариантах осуществления средство доставки представляет собой N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат натрия (называемый в данном документе «SNAC»), также известный как 8-(салицилоиламино)октаноат натрия.

Способы получения фармацевтических композиций

30 Согласно второму аспекту представлен способ получения таблетки согласно первому аспекту. Получение композиции таблетки согласно настоящему изобретению можно осуществлять согласно способам, известным из уровня техники.

Способ получения таблетки по настоящему изобретению может включать стадии:

a. обеспечения вспомогательных веществ;

b. смешивания вспомогательных веществ;

необязательно с. грануляции, такой как сухое гранулирование вспомогательных веществ, с получением гранулированной композиции таблетки,

5 необязательно d. смешивания гранул, полученных на стадии с, с дополнительными вспомогательными веществами; и e. формования таблетки согласно первому аспекту настоящего изобретения в таблеточном прессе, где максимальное усилие прессования, которое прилагается к таблетке, составляет до 60 кН, как, например, 1–40 кН.

10 **Стадия а.**

В некоторых вариантах осуществления могут обеспечивать такие компоненты композиции таблетки, как соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты, такую как SNAC, пептид, такой как агонист GLP-1, смазывающее вещество, такое как стеарат магния, и необязательно по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Стадия b.

Вспомогательные вещества, обеспечиваемые на стадии а, можно взвесить, необязательно протереть или просеять, а затем объединить путем смешивания компонентов. Смешивание можно проводить до тех пор, пока не получают однородную смесь.

Стадия с.

Перемешанные или смешанные вспомогательные вещества из стадии b можно подвергать грануляции, как объясняется ниже. В некоторых вариантах осуществления вспомогательные вещества подвергают сухой грануляции. В некоторых вариантах осуществления вспомогательные вещества подвергают влажной грануляции.

Если в материале для таблетирования следует использовать гранулы, то гранулы можно получать способом, известным специалисту в данной области, например с применением способов влажной грануляции, известных для получения «агломерированных» гранул или «измельчаемых» гранул. Способы формирования агломерированных гранул могут выполняться непрерывно и включают, например, одновременное распыление массы для грануляции с раствором для грануляции и высушивание, например, в барабанном грануляторе, в тарельчатых грануляторах, на дисковых грануляторах, в псевдооживленном слое, путем распылительной сушки, распылительной грануляции или отверждения способом распылительной сушки, или выполняться с перерывами, например, в псевдооживленном слое, в

ротационном псевдооживленном слое, в порционном смесителе, таком как смеситель с высоким сдвиговым усилием или смеситель с низким сдвиговым усилием, или в барабане для распылительной сушки. Способы получения измельчаемых гранул, которые могут проводиться с перерывами и в которых масса для грануляции вначале образует влажный агрегат с раствором для грануляции, который в дальнейшем измельчают или другими способами формируют в гранулы требуемого размера, и затем гранулы можно подвергать сушке. В качестве альтернативы жидкость для грануляции может быть твердой после добавления в массу для грануляции, а затем расплавляться по мере смешивания с массой для грануляции и формировать таким образом гранулы при застывании после охлаждения. Подходящим оборудованием для стадии влажной грануляции являются планетарные смесители, смесители с низким сдвиговым усилием, смесители с высоким сдвиговым усилием, псевдооживленные слои, распылительные сушилки, экструдеры и сферонизаторы, такие как устройство от компаний Loedige, Glatt, Diosna, Fielder, Collette, Aeschbach, Alexanderwerk, Ytron, LB Bohle, GEA, Wyss & Probst, Werner & Pfleiderer, HKD, Loser, Fuji, Nica, Caleva и Gabler. Гранулы также можно формировать посредством методик сухой грануляции, в которых одно или более вспомогательных веществ и/или активный фармацевтический ингредиент прессуют с образованием относительно крупных профилированных образований, например, брусков или лент, которые измельчают путем дробления, и раздробленный материал служит в качестве материала для таблетирования, подлежащего дальнейшему уплотнению. Подходящим оборудованием для сухой грануляции является без ограничения оборудование для вальцевания от Alexanderwerk, Freund-Vector, Gerteis и LB Bohle.

25 **Стадия d.**

Гранулы, полученные на стадии с, и в качестве альтернативы другие вспомогательные вещества можно взвесить, необязательно протереть или просеять, а затем объединить путем смешивания. Смешивание можно проводить до тех пор, пока не получают однородную смесь.

30 **Стадия e.**

Избыточное количество материала для таблетирования, такого как гранулированные вспомогательные вещества, полученные на стадии с. и/или d., может подаваться в полость матрицы с нижним пуансоном и верхним пуансоном. Затем точное количество материала для таблетирования может отмериваться до 35 требуемой массы таблетки путем выталкивания излишков материала для таблетирования. Впоследствии избыточное количество может удаляться путем

операции соскребания. Подача материала для таблетирования может облегчаться действием силы тяжести или осуществляться механически, например, с применением вращающихся перегородок, расположенных непосредственно над полостью матрицы.

5 Отмеренный материал для таблетирования может уплотняться внутри полости матрицы с помощью набора пуансонов, таких как верхний пуансон и нижний пуансон, оказывающих давление, получаемое за счет уменьшения расстояния между концами верхнего и нижнего пуансонов. Давление может прилагаться один или несколько раз. Давление может прилагаться дважды. Приложение давления в 10 первом цикле, также называемом «предварительное прессование», позволяет удалить воздух и может ориентировать частицы материала для таблетирования в более плотную упаковку. Затем давление снова прикладывают во втором цикле, также называемом «основным прессованием», что позволяет частицам фрагментироваться и деформироваться упруго и/или пластично, что приводит к 15 требуемым свойствам таблетки. Давление предварительного прессования может быть ниже, чем давление основного прессования. Давление предварительного прессования также может быть достаточно высоким, чтобы привести к фрагментации частиц и упругой и/или пластической деформации. Основное давление и предварительное прессование можно получить путем измерения силы, 20 необходимой для сближения концов пуансонов, а затем преобразования ее в давление с учетом площади сферы и необязательно формы основной части. Впоследствии таблетка может выталкиваться из полости матрицы, вначале путем удаления верхнего пуансона, а затем путем вытеснения таблетки из полости матрицы с использованием нижнего пуансона. Направляющая или скребок могут 25 использоваться для автоматического направления вытолкнутой таблетки со столешницы матриц и попадания ее на желоб, выводящий таблетку из машины для таблетирования. Толщина полученной таким образом таблетки зависит от минимального расстояния между концами верхнего и нижнего пуансонов во время основного прессования. Прочность на раздавливание полученных таким образом 30 таблеток зависит от числа раз приложения давления, максимального достигнутого давления и времени пребывания под прикладываемым давлением. Подходящие таблеточные прессы включают без ограничения роторные таблеточные прессы и эксцентриковые таблеточные прессы, такие как устройства от компаний Fette, Korsch, Manesty, GEA, Courtoy и Riva Piccola.

35 В третьем аспекте представлен набор пуансонов, содержащий верхний пуансон, нижний пуансон и матрицу или полость матрицы, также называемый

набором пуансонов, набором инструментов или станцией, для изготовления таблетки согласно первому аспекту. Пуансоны могут иметь один или несколько концов. Матрица или полость матрицы может быть конической или неконической.

В некоторых вариантах осуществления набор пуансонов обеспечивает (а) отношение высоты таблетки к ширине, составляющее 0,9 или меньше, как, например, составляющее приблизительно 0,05–0,9; (b) отношение высоты таблетки к глубине сферы, составляющее более 4,3, как, например, составляющее приблизительно 4,4–100; (c) отношение большого радиуса малой оси к ширине, составляющее более 1,15, как, например, составляющее приблизительно 1,16–100; и/или (d) индексное значение, составляющее 0,67 или меньше, как, например, составляющее приблизительно 0,05–0,55.

Показания к применению фармацевтического препарата

В четвертом аспекте представлена таблетка согласно первому аспекту настоящего изобретения для применения в медицине. Композицию по настоящему изобретению можно применять в следующих вариантах терапевтического лечения, предпочтительно все из них так или иначе связаны с диабетом и/или ожирением:

(i) предупреждение и/или лечение всех форм диабета, таких как гипергликемия, диабет 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе, диабет 1 типа, инсулинонезависимый диабет, MODY (диабет зрелого типа у молодых), гестационный диабет, и/или для снижения уровня HbA1C;

(ii) задержка или предупреждение прогрессирования диабетического заболевания, как, например, прогрессирования сахарного диабета 2 типа, задержка прогрессирования нарушения толерантности к глюкозе (IGT) до инсулинозависимого сахарного диабета 2 типа и/или задержка прогрессирования инсулинонезависимого сахарного диабета 2 типа до инсулинозависимого сахарного диабета 2 типа;

(iii) улучшение функции β -клеток, например, уменьшение уровня апоптоза β -клеток, повышение функции β -клеток и/или массы β -клеток, и/или восстановление чувствительности β -клеток к глюкозе;

(iv) предупреждение и/или лечение когнитивных нарушений;

(v) предупреждение и/или лечение расстройств пищевого поведения, таких как ожирение, например, путем уменьшения потребления пищи, снижения массы тела, подавления аппетита, вызывания чувства сытости; лечения или предупреждения компульсивного переедания, нервной булимии и/или ожирения, вызванного введением антипсихотического средства или стероида; снижения перистальтики желудка и/или задержки опорожнения желудка.

(vi) предупреждение и/или лечение осложнений диабета, таких как нейропатия, включая периферическую нейропатию; нефропатия или ретинопатия;

(vii) улучшение показателей липидного обмена, как, например, предупреждение и/или лечение дислипидемии, снижение общего содержания липидов в сыворотке крови; снижение содержания HDL; снижение содержания малых плотных LDL; снижение содержания VLDL; снижение содержания триглицеридов; снижение содержания холестерина; повышения содержания HDL, снижения уровней липопротеина а (Lp(a)) в плазме крови человека; ингибирование образования аполипопротеина а (apo(A)) *in vitro* и/или *in vivo*;

(viii) предупреждение и/или лечение сердечно-сосудистых заболеваний, таких как синдром X; атеросклероз; инфаркт миокарда; коронарное заболевание сердца; инсульт, ишемия головного мозга; ранняя стадия заболевания сердца или ранняя стадия сердечно-сосудистого заболевания, например гипертрофия левого желудочка; ишемическая болезнь сердца; эссенциальная гипертензия; острый гипертонический криз; кардиомиопатия; сердечная недостаточность; переносимость физической нагрузки; хроническая сердечная недостаточность; аритмия; нарушение сердечного ритма; обморок; атеросклероз; умеренная хроническая сердечная недостаточность; стенокардия; реокклюзия стента после шунтирования; динамическое нарушение кровообращения (облитерирующий атеросклероз); диастолическая дисфункция и/или систолическая дисфункция;

(ix) предупреждение и/или лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как синдром воспаленного кишечника; синдром короткой кишки или болезнь Крона; диспепсия и/или язва желудка;

(x) предупреждение и/или лечение критического состояния, как, например, лечение пациента в критическом состоянии, пациента с полинейропатией критических состояний (CIPNP) и/или пациента с потенциальной CIPNP; предупреждение развития критического состояния или CIPNP; предупреждение, лечение и/или излечение синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) у пациента, и/или предупреждение или снижение вероятности развития у пациента бактериемии, септицемии и/или септического шока во время госпитализации; и/или

(xi) предупреждение и/или лечение синдрома поликистоза яичников (PCOS).

В некотором варианте осуществления показание выбрано из группы, состоящей из (i)–(iii) и (v)–(viii), как, например, показаний (i), (ii) и/или (iii); или показания (v), показания (vi), показания (vii) и/или показания (viii). В другом конкретном варианте осуществления показание представляет собой (i). В дополнительном конкретном варианте осуществления показание представляет

собой (v). В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления показание представляет собой (iix). В некоторых вариантах осуществления показания представляют собой диабет 2 типа и/или ожирение.

В пятом аспекте представлена таблетка согласно первому аспекту настоящего изобретения для применения в лечении диабета или ожирения.

Способ лечения

В альтернативном четвертом аспекте представлен способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение таблетки согласно первому аспекту пациенту, нуждающемуся в этом. В одном варианте осуществления таблетку вводят перорально. В одном варианте осуществления способ лечения предназначен для лечения диабета или ожирения и/или дополнительных показаний, указанных выше.

В некоторых вариантах осуществления таблетку вводят один раз в день или реже, как, например, один раз в неделю.

Определения

Используемый в данном документе термин «**приблизительно**» или «**примерно**», когда он используется вместе с числовым значением (например, 5, 10%, 1/3), относится к диапазону числовых значений, которые могут быть меньше или больше, чем данное число. В некоторых вариантах осуществления используемый в данном документе термин «приблизительно» означает $\pm 10\%$ от указанного значения и включает данное значение. Например, «приблизительно 5» относится к диапазону числовых значений, которые на 10%, 5%, 2% или 1% меньше или больше 5, например, диапазону от 4,5 до 5,5, или от 4,75 до 5,25, или от 4,9 до 5,1, или от 4,95 до 5,05.

Если контекст не диктует обратного, все диапазоны, приведенные в данном документе, должны интерпретироваться как включающие их конечные точки, и открытые диапазоны должны интерпретироваться как включающие только коммерчески целесообразные значения. Аналогично, все перечни значений должны рассматриваться как включающие промежуточные значения, если контекст не указывает на обратное.

Используемый в данном документе термин «**вспомогательное вещество**» в широком смысле относится к любому компоненту, отличному от активного(-ых) терапевтического(-их) ингредиента(-ов) или активного(-ых) фармацевтического(-их) ингредиента(-ов) (API).

Вспомогательное вещество может представлять собой фармацевтически инертное вещество, неактивное вещество и/или вещество, неактивное с терапевтической или медицинской точки зрения. Вспомогательное вещество может

служить для различных целей, например, в качестве носителя, среды-носителя, наполнителя, связующего, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, разрыхлителя, средства контроля потока, ингибиторов кристаллизации, солюбилизатора, стабилизатора, красящего средства, ароматизатора, поверхностно-активного вещества, эмульгатора или их комбинаций, и/или для улучшения введения и/или всасывания терапевтически активного(-ых) вещества(веществ) или активного(-ых) фармацевтического(-их) ингредиента(-ов). Количество каждого используемого вспомогательного вещества может варьироваться в пределах диапазонов, типичных для уровня техники. Методики и вспомогательные вещества, которые можно применять для составления лекарственных форм для перорального применения, описаны в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 8-е издание, Sheskey et al., Eds., American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2017); и Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 22-е издание, Remington and Allen, Eds., Pharmaceutical Press (2013).

Используемый в данном документе термин **«композиция таблетки»** представляет собой обобщающий термин, охватывающий вспомогательные вещества таблетки согласно настоящему изобретению.

Под **«таблетированием»** авторы настоящего изобретения подразумевают функцию сжатия объема порошка или гранулированного материала в единичную твердую форму.

«Материал для таблетирования» представляет собой обобщающий термин для различных компонентов/вспомогательных веществ, входящих в состав таблетки и/или композиции таблетки, описанных в данном документе.

Используемый в данном документе термин **«основная часть»** таблетки относится к объему между противоположными сферами.

Используемый в данном документе термин **«ободок»** таблетки относится к внешней области поверхности основной части между противоположными сферами.

Под **«составной сферой»** авторы настоящего изобретения подразумевают конструкцию сферы, в которой несколько дуг или радиусов образуются из центральной точки сферы вдоль ее диаметра, малой оси или большой оси.

Термин **«радиус»**, например, «большой радиус большой оси», «малый радиус большой оси», «большой радиус малой оси», «малый радиус малой оси», относится к одной дуге, образованной из центральной точки. Термин **«окружность»** относится к окружности, образованной радиусом. Графический пример представлен на фиг. 8 для малого радиуса малой оси и минимальной окружности малой оси

соответственно. С помощью программы TabletCAD (Natoli Engineering Company, Inc.) можно рассчитать различные радиусы.

Конструкция **«стандартная сфера»** представляет собой конструкцию сферы, в которой из центральной точки чашки вдоль диаметра, малой или большой оси сферы образуется единая дуга или радиус.

«Глубина сферы» представляет собой расстояние от самой низкой точки сферы (обычно это центральная точка чашки) до ее самой высокой точки (обычно это самая высокая точка фаски). Под **«фаской»** авторы настоящего изобретения подразумевают узкую плоскость, перпендикулярную ободку таблетки, которая образует место соединения между ободком и сферой.

«Кеппинг» происходит, когда верхняя или нижняя сфера таблетки либо частично, либо полностью горизонтально отделяется от основной части таблетки.

«Скол» представляет собой дефект на таблетке, при котором кусочек откололся вокруг края.

«Органолептические свойства» представляют собой аспекты, относящиеся к пище, воде или другим веществам, которые создают индивидуальные ощущения с помощью органов чувств, включая вкус, зрение, запах, звуки и осязание. Используемый в данном документе термин в основном относится к «удобству проглатывания» таблетки, например готовности пациента проглотить таблетку, исходя из внешнего вида таблетки с точки зрения ее размера, а также с точки зрения наличия трещин и изъянов на поверхности таблетки.

Используемый в данном документе **«медианный размер частиц (D50)»** относится к значению размера частиц, при котором 50% частиц имеют меньший размер, а 50% частиц имеют больший размер.

Термины **«гранулят»** и **«гранулы»** используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения частиц материала композиции, которые могут быть получены, как описано выше.

Термин **«максимальное усилие прессования»** включает усилие(-я) предварительного прессования и усилие основного прессования, а также их комбинацию.

Используемый в данном документе термин **«плотность таблетки»** означает массу таблетки, деленную на объем внешних границ таблетки, где объем внешних границ таблетки может быть выведенным из измеренной высоты таблетки, объема сферы, глубины сферы и площади поперечного сечения основной части 2 (площадь, показанная на виде сверху плана с фиг. 4). Такой выведенный объем таблетки называется «объемом внешних границ таблетки», поскольку он включает все

внутренние пустоты внутри таблеток, такие как поры и закрытые полости, и данный объем, таким образом, включает таблетку целиком.

Используемый в данном документе термин «**пористость таблетки**» относится к доле пространства пустот внутри таблетки (таких как внутренние поры и полости), рассчитанной в виде процентной доли в диапазоне 0–100% от объема таблетки (такого как объем внешних границ таблетки, как описано выше). Для расчета пористости таблетки рассчитывают плотность таблетки, как описано выше, и, принимая максимальную плотность таблетки (т. е. при 0% пористости и, следовательно, при твердой фракции, равной 1), составляющую 1,28 г/мл, твердая фракция может быть рассчитана как плотность таблетки, деленная на максимальную плотность таблетки, составляющую 1,28 г/мл. Пористость тогда определяется как 1 минус твердая фракция и переводится в процентную долю в диапазоне 0–100%.

Используемый в данном документе термин «**агонист GLP-1**» относится к соединению, которое полностью или частично активирует рецептор GLP-1 человека. Таким образом, данный термин эквивалентен термину «агонист рецептора GLP-1», используемому в других документах. Подразумевается, что термин агонист GLP-1, а также конкретные агонисты GLP-1, описанные в данном документе, охватывает также их солевые формы.

Отсюда следует, что агонист GLP-1 должен проявлять «**активность GLP-1**», что относится к способности соединения, т. е. аналога GLP-1 или соединения, содержащего аналог GLP-1, связываться с рецептором GLP-1 и инициировать путь передачи сигнала, приводящий к инсулинотропному действию или другим физиологическим эффектам, как это известно из уровня техники.

Все заголовки и подзаголовки используются в данном документе только в целях удобства и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

Использование всех возможных примеров или вводного выражения перед приведением примера (например, «такой как»), представленных в данном документе, предназначено только для лучшего освещения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, если не заявлено иное. Ни одно выражение в настоящем описании не следует толковать как указывающее на какой-либо незаявленный элемент, как на необходимый для осуществления настоящего изобретения на практике.

Цитирование и включение патентных документов в данном документе сделано исключительно для удобства и не отражает какого-либо мнения о

юридической силе, патентоспособности и/или возможности принудительного исполнения таких патентных документов.

Настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты объекта, указанного в прилагаемой к нему формуле изобретения, разрешенные действующим законодательством.

Варианты осуществления

1. Таблетка 1, содержащая соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты в общем количестве, составляющем от приблизительно 60 до 99,8% по весу, в пересчете на общий вес таблетки, причем таблетка характеризуется:

10 (a) отношением высоты таблетки к ширине, составляющим 0,9 или меньше, как, например, составляющим приблизительно 0,05–0,9;

(b) отношением высоты таблетки к глубине сферы, составляющим более 4,3, как, например, составляющим приблизительно 4,4–100;

15 (c) отношением большого радиуса малой оси к ширине, составляющим более 1,15, как, например, составляющим приблизительно 1,16–100; и/или

(d) индексным значением, составляющим 0,67 или меньше, как, например, составляющим приблизительно 0,05–0,67.

2. Таблетка согласно варианту осуществления 1, где таблетка является продолговатой.

20 3. Таблетка согласно варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где таблетка представляет собой таблетку с составной сферой.

4. Таблетка 1, содержащая соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты в общем количестве, составляющем от приблизительно 60 до 99,8% по весу, в пересчете на общий вес таблетки, где таблетка дополнительно содержит:

25 основную часть 2 с верхней и нижней поверхностью, боковым радиусом 6, концевым радиусом 5, большой осью 3 и малой осью 4; и

две фактически зеркально-симметричные или противоположные сферы 8, где первая сфера 8 образована как выпуклость верхней поверхности основной части, а вторая сфера 8 образована как выпуклость нижней поверхности основной части, и

30 где

каждая сфера характеризуется глубиной 11 сферы, шириной 12 сферы, большим радиусом 9 большой оси, двумя фактически идентичными малыми радиусами 10 большой оси, большим радиусом 14 малой оси и двумя фактически идентичными малыми радиусами 15 малой оси, где таблетка характеризуется:

35 (a) отношением высоты таблетки к ширине, составляющим 0,9 или меньше, как, например, составляющим приблизительно 0,05–0,9;

(b) отношением высоты таблетки к глубине сферы, составляющим более 4,3, как, например, составляющим приблизительно 4,4–100;

(c) отношением большого радиуса малой оси к ширине, составляющим более 1,15, как, например, составляющим приблизительно 1,16–100;

5 (d) индексным значением, составляющим 0,67 или меньше, как, например, составляющим приблизительно 0,05–0,67; и/или

(e) отношением большой оси к малой оси, составляющим более 1,0, как, например, составляющим приблизительно 1,1–100.

10 5. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 1–4, где таблетка имеет овальную форму или форму капсулы.

6. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 1–5, где отношение высоты таблетки к ширине составляет приблизительно 0,1–0,9, как, например, приблизительно 0,2–0,9, как, например, приблизительно 0,3–0,9, как, например, приблизительно 0,4–0,9.

15 7. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 1–6, где отношение высоты таблетки к глубине сферы составляет приблизительно 4,4–50, как, например, 4,4–30, как, например, приблизительно 4,4–20, как, например, приблизительно 4,4–20, как, например, приблизительно 4,4–15, как, например, приблизительно 4,4–10.

20 8. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 1–7, где отношение большого радиуса малой оси к ширине составляет приблизительно 1,16–50, как, например, приблизительно 1,16–30, как, например, приблизительно 1,16–15.

25 9. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 1–8, где индексное значение составляет приблизительно 0,10–0,67, как, например, приблизительно 0,15–0,67.

10. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 1–9, где общий вес таблетки составляет от приблизительно 50 до 1200 мг.

30 11. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 1–10, где общий вес таблетки составляет от приблизительно 90 до 190 мг, как, например, приблизительно 100–175 мг.

12. Таблетка согласно варианту осуществления 11, где большая ось составляет приблизительно 7,1–10,0, как, например, приблизительно 8,6 мм.

35 13. Таблетка согласно варианту осуществления 11 или варианту осуществления 12, где малая ось составляет приблизительно 3,6–6,1 мм, как, например, приблизительно 4,9 мм.

14. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 11–13, где боковой радиус составляет приблизительно 5,7–9,4, как, например, приблизительно 6,7 мм.

5 15. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 11–14, где концевой радиус составляет приблизительно 1,3–2,1 мм, как, например, приблизительно 1,7 мм.

16. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 11–15, где глубина сферы составляет приблизительно 0,5–1,1 мм, как, например, приблизительно 0,8 мм.

10 17. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 11–16, где большой радиус большой оси составляет более 13,8 мм, как, например, приблизительно 25,0 мм.

15 18. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 11–17, где малый радиус большой оси составляет менее 11,4 мм, как, например, приблизительно 2,3 мм.

19. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 11–18, где большой радиус малой оси составляет более 4,7 мм, как, например, приблизительно 8,6 мм.

20 20. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 11–19, где малый радиус малой оси составляет менее 3,6 мм, как, например, приблизительно 1,8 мм.

21. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 11–20, где

(a) отношение высоты к ширине составляет приблизительно 0,7;

(b) отношение высоты таблетки к глубине сферы составляет приблизительно 4,5;

25 (c) отношение малого радиуса малой оси к ширине составляет приблизительно 1,40; и/или

(d) индексное значение составляет приблизительно 0,67.

30 22. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 1–10, где общий вес таблетки составляет от приблизительно 190 до 290 мг, как, например, приблизительно 200–280 мг.

23. Таблетка согласно варианту осуществления 22, где большая ось составляет приблизительно 8,7–12,2 мм, как, например, приблизительно 10,4 мм.

35 24. Таблетка согласно варианту осуществления 22 или варианту осуществления 23, где малая ось составляет приблизительно 4,4–7,4 мм, как, например, приблизительно 5,9 мм.

25. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 22–24, где боковой радиус составляет приблизительно 6,9–11,4 мм, как, например, приблизительно 8,2 мм.

5 26. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 22–25, где концевой радиус составляет приблизительно 1,6–2,6 мм, как, например, приблизительно 2,1 мм.

27. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 22–26, где глубина сферы составляет приблизительно 0,6–1,3 мм, как, например, приблизительно 1,0 мм.

10 28. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 22–27, где большой радиус большой оси составляет более 16,7 мм, как, например, приблизительно 30,4 мм.

15 29. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 22–28, где малый радиус большой оси составляет менее 13,9 мм, как, например, приблизительно 2,8 мм.

30. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 22–39, где большой радиус малой оси составляет более 5,7 мм, как, например, приблизительно 10,4 мм.

20 31. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 22–40, где малый радиус малой оси составляет менее 4,3 мм, как, например, приблизительно 2,2 мм.

32. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 1–10, где общий вес таблетки составляет от приблизительно 290 до 390 мг, как, например, приблизительно 300–380 мг.

25 33. Таблетка согласно варианту осуществления 32, где большая ось составляет приблизительно 10,0–14,0 мм, как, например, приблизительно 12 мм.

34. Таблетка согласно варианту осуществления 32 или варианту осуществления 33, где малая ось составляет приблизительно 5,1–8,5 мм, как, например, приблизительно 6,8 мм.

30 35. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 32–34, где боковой радиус составляет приблизительно 8,0–13,1 мм, как, например, приблизительно 9,4 мм.

36. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 32–35, где концевой радиус составляет приблизительно 1,8–3,0 мм, как, например, 2,4 мм.

35 37. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 32–36, где глубина сферы составляет от приблизительно 0,7 до 1,5 мм, как, например, приблизительно 1,1 мм.

38. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 32–37, где большой радиус большой оси составляет более 19,3 мм, как, например, приблизительно 35 мм.

5 39. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 32–38, где малый радиус большой оси составляет менее 16,0 мм, как, например, приблизительно 3,2 мм.

40. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 32–39, где большой радиус малой оси составляет более 6,6 мм, как, например, приблизительно 12,00.

10 41. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 32–40, где малый радиус малой оси составляет менее 5,0 мм, как, например, приблизительно 2,5 мм.

42. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 32–41, где

(a) отношение высоты к ширине составляет приблизительно 0,8;

15 (b) отношение высоты таблетки к глубине сферы составляет приблизительно 4,8;

(c) отношение большого радиуса малой оси к ширине составляет приблизительно 1,76, и/или

(d) индексное значение составляет приблизительно 0,50.

20 43. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 1–10, где общий вес таблетки составляет от приблизительно 390 до 490 мг, как, например, приблизительно 400–485 мг.

44. Таблетка согласно варианту осуществления 43, где большая ось составляет приблизительно 11,1–15,6 мм, как, например, 13,3 мм.

25 45. Таблетка согласно варианту осуществления 43 или варианту осуществления 44, где малая ось составляет приблизительно 5,7–9,4 мм, как, например, приблизительно 7,6 мм.

46. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 43–45, где боковой радиус составляет приблизительно 8,9–14,6 мм, как, например, приблизительно 10,4 мм.

30 47. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 43–46, где концевой радиус составляет приблизительно 2,0–3,3 мм, как, например, 2,7 мм.

48. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 43–47, где глубина сферы составляет приблизительно 0,7–1,7 мм, как, например, приблизительно 1,2 мм.

49. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 43–48, где большой радиус большой оси составляет более 21,4 мм, как, например, приблизительно 38,9 мм.

50. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 43–50, где малый радиус большой оси составляет менее 17,8 мм, как, например, приблизительно 3,6 мм.

51. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 43–51, где большой радиус малой оси составляет более 7,3 мм, как, например, приблизительно 13,3 мм.

52. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 43–52, где малый радиус малой оси составляет менее 5,6 мм, как, например, приблизительно 2,8 мм.

53. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 1–10, где общий вес таблетки составляет от приблизительно 490 до 590 мг, как, например, приблизительно 500–585 мг.

54. Таблетка согласно варианту осуществления 53, где большая ось составляет приблизительно 11,7–16,5 мм, как, например, 14,3 мм.

55. Таблетка согласно варианту осуществления 53 или варианту осуществления 54, где малая ось составляет приблизительно 6,0–10,0 мм, как, например, 8,1 мм.

56. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 53–55, где боковой радиус составляет приблизительно 9,4–15,4 мм, как, например, 11,0 мм.

57. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 53–56, где концевой радиус составляет приблизительно 2,1–3,5 мм, как, например, 2,8 мм.

58. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 53–57, где глубина сферы составляет приблизительно 0,8–1,8 мм, как, например, 1,2 мм.

59. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 53–58, где большой радиус большой оси составляет более 22,6 мм, как, например, 40,0 мм.

60. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 53–59, где малый радиус большой оси составляет менее 18,8 мм, как, например, 3,0 мм.

61. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 53–60, где большой радиус малой оси составляет более 7,8 мм, как, например, 12,0 мм.

62. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 53–61, где малый радиус малой оси составляет менее 5,9, как, например, 2,5 мм.

63. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 1–10, где общий вес таблетки составляет от приблизительно 590 до 850 мг, как, например, приблизительно 600–830 мг.

64. Таблетка согласно варианту осуществления 63, где большая ось составляет приблизительно 12,9–18,2 мм, как, например, 15,6 мм.

65. Таблетка согласно варианту осуществления 63 или варианту осуществления 64, где малая ось составляет приблизительно 6,6–11,0 мм, как, например, 8,8 мм.

66. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 63–65, где боковой радиус составляет приблизительно 10,4–17,1 мм, как, например, 12,2 мм.

67. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 63–66, где концевой радиус составляет приблизительно 2,3–3,9 мм, как, например, 3,1 мм.

68. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 63–67, где глубина сферы составляет приблизительно 0,9–2,0 мм, как, например, 1,4 мм.

69. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 63–68, где большой радиус большой оси составляет более 25,0 мм, как, например, 45,5 мм.

70. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 63–69, где малый радиус большой оси составляет менее 20,8 мм, как, например, 4,2 мм.

71. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 63–70, где большой радиус малой оси составляет более 8,6 мм, как, например, 15,6 мм.

72. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 63–71, где малый радиус малой оси составляет менее 6,5, как, например, 3,2 мм.

73. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 1–10, где общий вес таблетки составляет приблизительно 850–1200 мг, как, например, приблизительно 860–1150 мг.

74. Таблетка согласно варианту осуществления 73, где большая ось составляет приблизительно 14,2–20,1 мм, как, например, 17,1 мм.

75. Таблетка согласно варианту осуществления 73 или варианту осуществления 74, где малая ось составляет приблизительно 7,3–12,1 мм, как, например, 9,7 мм.

76. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 73–75, где боковой радиус составляет приблизительно 11,4–18,8 мм, как, например, 13,4 мм.

77. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 73–76, где концевой радиус составляет приблизительно 2,6–4,3 мм, как, например, 3,4 мм.

78. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 73–77, где глубина сферы составляет приблизительно 0,9–2,2 мм, как, например, 1,6 мм.

79. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 73–78, где большой радиус большой оси составляет более 27,5 мм, как, например, 50,0 мм.

80. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 73–79, где малый радиус большой оси составляет менее 22,9, как, например, 4,6 мм.

81. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 73–80, где большой радиус малой оси составляет более 9,4 мм, как, например, 17,1 мм.

5 82. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 73–81, где малый радиус малой оси составляет менее 7,1 мм, как, например, 3,6 мм.

83. Таблетка согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где таблетка имеет фаску, составляющую приблизительно 0,0–0,3, как, например, приблизительно 0,05–0,2 мм.

10 84. Таблетка согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где таблетка имеет фаску, составляющую приблизительно 0,08–0,15 мм, как, например, приблизительно 0,1 мм.

15 85. Таблетка согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты присутствует в общем количестве, составляющем приблизительно 75–99%, как, например, приблизительно 79–90% по весу, в пересчете на общий вес таблетки.

20 86. Таблетка согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты присутствует в общем количестве, составляющем приблизительно 80–99%, как, например, 85–99% или 90–99% по весу, в пересчете на общий вес таблетки.

87. Таблетка согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты присутствует в общем количестве, составляющем приблизительно 85–99%, как, например, 90–99% или 90–98% по весу, в пересчете на общий вес таблетки.

25 88. Таблетка согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты является гранулированной.

30 89. Таблетка согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты представляет собой N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат натрия (SNAC).

90. Таблетка согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где таблетка дополнительно содержит активный фармацевтический ингредиент (API).

35 91. Таблетка согласно варианту осуществления 90, где API присутствует в общем количестве, составляющем приблизительно 0,1–40% по весу, в пересчете на общий вес таблетки.

92. Таблетка согласно вариантам осуществления 90 или 91, где API представляет собой пептид.

93. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 90–92, где API присутствует на уровне приблизительно 0,1–14%, как например, на уровне
5 приблизительно 0,2–10% или 0,5–8%, в пересчете на общий вес таблетки.

94. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 90–92, где API присутствует на уровне от приблизительно 0,1 до 30%, в пересчете на общий вес таблетки.

95. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 90–92, где API
10 присутствует на уровне приблизительно 10–35%, в пересчете на общий вес таблетки.

96. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 90–95, где пептид представляет собой агонист GLP-1.

97. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 90–96, где API
15 представляет собой семаглутид.

98. Таблетка согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где таблетка дополнительно содержит смазывающее вещество.

99. Таблетка согласно варианту осуществления 98, где смазывающее
20 вещество присутствует в общем количестве, составляющем приблизительно 0,1–7%, как, например, приблизительно 0,5–5%, как, например, приблизительно 1–3%, как, например, приблизительно 1,5–2,5%, в пересчете на общий вес таблетки.

100. Таблетка согласно варианту осуществления 98 или варианту
25 осуществления 99, где смазывающее вещество выбрано из перечня, состоящего из талька, стеарата магния, стеарата кальция, стеарата цинка, глицерилбегената, глицерилдебегената, бегеноилполиоксил-8-глицеридов, полимеров полиэтиленоксида, лаурилсульфата натрия, лаурилсульфата магния, олеата натрия, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, гидрогенизированных растительных масел, диоксида кремния и полиэтиленгликоля.

101. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 98–100, где
30 смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

102. Таблетка согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где таблетка дополнительно содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

103. Таблетка согласно любому из предыдущих вариантов осуществления,
35 где таблетка по сути состоит из 84–97% SNAC, 0,1–14% семаглутида и 1,5–3,5% стеарата магния, в пересчете на общий вес таблетки.

104. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 1–102, где таблетка по сути состоит из 65–93% SNAC, 0,1–33% семаглутида и 1,5–3,5% стеарата магния, в пересчете на общий вес таблетки.

5 105. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 1–102, где таблетка по сути состоит из 88–97% SNAC, 0,1–9% семаглутида и 1,5–3,5% стеарата магния, в пересчете на общий вес таблетки.

106. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 1–105, где сфера представляет собой составную сферу, имеющую два или более радиусов, как, например, три или четыре радиуса на ось.

10 107. Таблетка согласно варианту осуществления 1–106, где соль N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприловой кислоты, API, смазывающее вещество и/или одно или более фармацевтических вспомогательных веществ являются гранулированными, и гранулы характеризуются медианным размером частиц (D50), находящимся в диапазоне 0,1–2000 мкм.

15 108. Таблетка согласно варианту 107, где гранулы характеризуются медианным размером частиц, находящимся в диапазоне 100–1000 мкм, как, например, 150–800 мкм, как, например, 200–600 мкм.

109. Таблетка согласно вариантам осуществления 107 или 108, где медианный размер частиц измеряется способом лазерной дифракции.

20 110. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 1–109, где таблетка представляет собой таблетку с выпуклыми элементами или вогнутыми элементами.

111. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 1–110, где таблетка представляет собой таблетку, покрытую оболочкой.

25 112. Таблетка согласно любому из предыдущих вариантов осуществления для применения в медицине.

113. Таблетка согласно любому из предыдущих вариантов осуществления для применения в лечении диабета или ожирения.

30 114. Способ лечения диабета или ожирения, включающий введение таблетки согласно любому из вариантов осуществления 1–111 пациенту, нуждающемуся в этом.

115. Способ согласно варианту осуществления 114, где таблетку вводят перорально.

35 116. Способ согласно варианту осуществления 114 или варианту осуществления 115, где таблетку вводят один раз в день или реже, например, один раз в неделю.

117. Применение таблетки согласно любому из вариантов осуществления 1–111 для изготовления лекарственного препарата.

118. Способ получения таблетки, включающий стадии:

a. обеспечения вспомогательных веществ;

5 b. смешивания вспомогательных веществ;

необязательно c. гранулирования, такого как сухое гранулирование вспомогательных веществ, с получением гранулированной композиции таблетки, необязательно d. просеивания гранулированных вспомогательных веществ;

10 необязательно e. смешивания гранулятов, полученных на стадии c, с дополнительными вспомогательными веществами и

f. формования таблетки согласно любому из вариантов осуществления 1–111 в таблеточном прессе, где максимальное усилие прессования, которое прилагается к таблетке, составляет до 60 кН, как, например 1–40 кН, и где необязательно сформованная таким образом таблетка характеризуется пористостью таблетки, составляющей приблизительно 0–30%, как, например, приблизительно 5–25%, как, например, приблизительно 8–18%.

119. Способ согласно варианту осуществления 118, где усилие прессования представляет собой максимальное усилие прессования, прилагаемое во время предварительного прессования и/или основного прессования.

20 120. Способ получения таблетки согласно любому из вариантов осуществления 1–111, где указанный способ включает стадии:

a) помещения материала для таблетирования в полость матрицы;

b) помещения нижнего пуансона в матрицу снизу и верхнего пуансона сверху, и необязательно по меньшей мере один из указанных нижнего и верхнего пуансонов имеет конец, выполненный с возможностью нанесения на указанную таблетку выпуклых элементов или вогнутых элементов с по меньшей мере одним символом;

c) приложения давления на пуансоны;

d) выталкивания таблетки из матрицы и

необязательно e) нанесения покрытия на таблетку.

30 121. Способ согласно варианту осуществления 120, где по меньшей мере один символ выбран из группы, состоящей из буквы, цифры, знака и логотипа.

122. Способ согласно варианту осуществления 120 или варианту осуществления 121, где максимальное прилагаемое усилие прессования составляет приблизительно 1–40 кН.

35 123. Способ согласно любому из вариантов осуществления 120–122, где сформованная таким образом таблетка характеризуется пористостью таблетки,

составляющей приблизительно 0–30%, как, например, приблизительно 5–25%, как, например, приблизительно 8–18%.

5 124. Набор пуансонов, содержащий верхний пуансон, нижний пуансон и матрицу для получения таблетки согласно любому из вариантов осуществления 1–111.

125. Пуансоны согласно варианту 124, где пуансоны имеют один или несколько концов.

126. Набор пуансонов согласно варианту осуществления 124 или варианту осуществления 125, где матрица является конической.

10 127. Набор пуансонов согласно любому из вариантов осуществления 124–126, где матрица является неконической.

128. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 53–61, где

(a) отношение высоты к ширине составляет приблизительно 0,7;

15 (b) отношение высоты таблетки к глубине сферы составляет приблизительно 4,8;

(c) отношение большого радиуса малой оси к ширине составляет приблизительно 1,48, и/или

(d) индексное значение составляет приблизительно 0,38.

129. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 53–61, где

20 (a) отношение высоты к ширине составляет приблизительно 0,8;

(b) отношение высоты таблетки к глубине сферы составляет приблизительно 5,1;

(c) отношение большого радиуса малой оси к ширине составляет приблизительно 1,54, и/или

25 (d) индексное значение составляет приблизительно 0,41.

130. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 43–52, где

(a) отношение высоты к ширине составляет приблизительно 0,8;

(b) отношение высоты таблетки к глубине сферы составляет приблизительно 4,5;

30 (c) отношение большого радиуса малой оси к ширине составляет приблизительно 1,77, и/или

(d) индексное значение составляет приблизительно 0,54.

131. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 63–72, где

(a) отношение высоты к ширине составляет приблизительно 0,6;

35 (b) отношение высоты таблетки к глубине сферы составляет приблизительно 5,0;

(c) отношение большого радиуса малой оси к ширине составляет приблизительно 1,75, и/или

(d) индексное значение составляет приблизительно 0,41.

132. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 73–84, где

5 (a) отношение высоты к ширине составляет приблизительно 0,8;

(b) отношение высоты таблетки к глубине сферы составляет приблизительно 6,4;

(c) отношение большого радиуса малой оси к ширине составляет приблизительно 1,75, и/или

10 (d) индексное значение составляет приблизительно 0,41.

133. Таблетка согласно любому из вариантов осуществления 73–84, где

(a) отношение высоты к ширине составляет приблизительно 0,8;

(b) отношение высоты таблетки к глубине сферы составляет приблизительно 5,6;

15 (c) отношение большого радиуса малой оси к ширине составляет приблизительно 1,75, и/или

(d) индексное значение составляет приблизительно 0,46.

СПОСОБЫ И ПРИМЕРЫ

20 Перечень сокращений

SNAC N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат натрия

MgSt стеарат магния

Общие способы и материалы

Материалы

25 Семаглутид может быть получен согласно способу, описанному в WO 2006/097537, пример 4. SNAC может быть получен согласно способу, описанному в WO 2008/028859.

Способ 1. Получение таблеток

Стадия 1. Грануляция

30 Компоненты (например, SNAC, MgSt и необязательно семаглутид) смешивали при 25 об./мин. в течение 50 мин с применением диффузионного блендера перед сухой грануляцией. Сухую грануляцию проводили путем вальцевания на установке Gerteis Minipactor с применением скорости вращения валика 3–6 об./мин, усилием уплотнения 6–9 кН/см и зазором 1–2 мм. После
35 вальцевания проводили дробление профилированных образований в гранулы с применением сита на 0,80 мм. Полученные таким образом гранулированные

композиции (см. таблицу 1) характеризовались средним размером частиц, составляющим от 256 до 402 мкм, и затем были сформованы в таблетки.

Таблица 1. Обзор компонентов в композициях 1–8.

	SNAC [мг]	MgSt [мг]	Семаглутид [мг]
Композиция 1	300	7,7	-
Композиция 2	300	7,7	1
Композиция 3	100	2,6	-
Композиция 4	597,2	15,3	-
Композиция 5	397,3	10,2	-
Композиция 6	731,2	18,8	-
Композиция 7	975	25	-
Композиция 8	500	12,8	-

5 *Стадия 2. Таблетирование*

Таблетки получали на ротационном прессе Fette102i, оснащенный одним или более наборами пуансонов и матриц и с применением скорости вращения столешницы матриц, составляющей 20–50 об./мин. Объем заполнения регулировали для получения целевых значений веса таблеток с применением устройства принудительной подачи, вращающегося со скоростью 20 об./мин. Затем таблетки прессовали при усилии предварительного прессования от 0 до 5 кН и усиллии основного прессования от 5 до 17 кН.

Способ 2. Истираемость

Тест на истираемость проводили согласно разделу 2.9.7 Европейской фармакопеи 7.5, 7-е издание 2012 г.

Способ 3. Визуальная оценка

От 70 до 250 таблеток визуально проверяли на наличие трещин на фоне хорошо освещенного белого или цветного фона. Таблетки визуально проверяли с одной стороны, а после этого исследовали с другой стороны. Число выявленных таблеток с трещинами подсчитывали и делили на общее число проверенных таблеток и сообщали в виде процентной доли. Пример таблеток с трещинами показан на фиг. 9. Пример таблеток без трещин показан на фиг. 10. Пример таблетки с глубокой трещиной показан на фиг. 11.

Способ 4. Медианный размер частиц

Медианный размер частиц, т. е. объемное распределение эквивалентных сферических диаметров частиц, определяли с помощью лазерной дифракции в сухом режиме при дисперсионном давлении 1 бар и. д. и при затемнении менее 20%

на приборе Malvern Mastersizer 3000 с применением режима несферических частиц общего назначения (приближение Ми) и с показателем преломления 1,55.

Конструкция таблетки

5 Наборы пуансонов для таблеток с требуемой конструкцией таблетки изготавливали на основе чертежей конструкции таблетки, полученных в TabletCAD, программе для разработки конструкции таблетки от Natoli Engineering Company, Inc. (<https://natoli.com/lp/tabletcad-ddo/>).

ПРИМЕРЫ

10 **Пример 1. Конструкция таблетки**

Конструкция таблетки А–С

Три конструкции таблетки (А–С) получали с применением TabletCAD. Выбранные параметры, представлены в таблице 2. Композицию 1 использовали для получения таблеток согласно процедуре, описанной в способе 1.

15 Цель данного примера заключалась в том, чтобы определить влияние размеров таблеток на образование трещин и на истираемость таблеток.

Как можно увидеть из результатов, представленных в таблице 2, уменьшение длины и ширины увеличивает общую высоту таблетки и приводит к увеличению процентной доли таблеток без трещин. Кроме того, увеличение глубины сферы уменьшает процентную долю таблеток без трещин. Истираемость таблеток у всех конструкций таблетки считалась приемлемой.

В заключение следует отметить, что для уменьшения числа таблеток с трещинами желательно, чтобы общая высота таблетки была как можно выше, в то время как глубина сферы оставалась как можно более мелкой.

25 Конструкции таблетки D1–D2

Четыре конструкции таблеток (D1–D4) получали с применением TabletCAD. Выбранные параметры представлены в таблице 2. Композицию 1 использовали для получения таблеток согласно процедуре, описанной в способе 1.

30 Цель данного примера заключалась в том, чтобы конкретно определить влияние малого радиуса малой оси сферы на образование трещин и на истираемость таблетки.

Как можно увидеть из результатов, представленных в таблице 2, общая высота таблетки среди таблеток оказалась сопоставимой, как и ожидалось при фиксированной ширине и длине таблетки. При сопоставимой общей высоте 35 таблетки и идентичной глубине сферы результаты показывают, что уменьшение

Концевой радиус 5 [мм]	2,78	2,49	2,2	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Индексное значение (формула III)	0,49	0,55	0,62	0,88	0,74	0,66	0,54	0,51	0,33
Отношение (высота/ширина) (формула VI)	0,6	0,7	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7
Отношение (большая ось/малая ось) (формула II)	1,7	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Отношение (высота/ сфера) (формула IV)	3,8	4,3	4,8	4,9	4,9	4,8	4,8	4,8	7,1
Отношение (большой радиус малой оси/ширина) (формула V)	1,33	1,43	1,54	1,76	1,76	1,76	1,76	1,76	1,76
Пористость таблетки [%] ¹	16	15	14	16	15	14	14	15	14
Плотность таблетки [г/мл]	1,07	1,09	1,10	1,08	1,09	1,10	1,10	1,09	1,10
Образование сколов на таблетке во время теста на истираемость	Отсут- ствует	Непри- емлемо							
Процентная доля таблеток без трещин [%]	7	21	65	8	25	53	74	78	100

¹ Пористость таблетки рассчитывается на основании максимальной плотности таблетки на уровне 1,28 г/мл.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что длина, ширина, общая высота, глубина сферы, большой радиус малой оси, ширина сферы и малый радиус малой оси являются параметрами, которые оказывают эффект на образование трещин. В частности, можно сделать вывод, что

- (а) отношение высоты таблетки к ширине, составляющее 0,9 или меньше;
- (б) отношение высоты таблетки к глубине сферы, составляющее более 4,3;
- (с) отношение большого радиуса малой оси к ширине, составляющее более

10 1,15; и/или

- (д) индексное значение, составляющее 0,67 или меньше, приводят к уменьшению числа таблеток с трещинами.

Пример 2. Влияние усилия основного прессования и скорости вращения матрицы

Таблетки на основе конструкций таблетки из примера 1 получали согласно процедуре таблетирования, описанной в способе 1, с применением тех же композиций 1 и 2, что и в примере 1 соответственно.

5 Цель данного примера заключалась в том, чтобы определить, может ли увеличение усилия прессования и снижение скорости вращения матрицы уменьшить число таблеток с трещинами по сравнению с примером 1.

10 Как можно увидеть из результатов, представленных в таблице 3, уменьшение скорости вращения матрицы и увеличение усилия прессования в целом увеличивает число таблеток без трещин. Однако влияние скорости вращения матрицы на увеличение числа таблеток без трещин оказалось выше по сравнению с влиянием увеличения усилия прессования. Влияние уменьшения скорости вращения матрицы и увеличения усилия прессования оказалось недостаточным для решения проблемы трещин на таблетках.

15 В заключение следует отметить, что для получения таблеток без трещин необходимо внести изменения в конструкцию таблетки, поскольку уменьшение скорости вращения матрицы и увеличение усилия прессования являются недостаточными для предупреждения трещин на таблетках, а более низкие скорости вращения снижают производительность изготовления.

20 **Таблица 3. Результаты визуальной оценки трещин на таблетках на основе конструкций таблетки А–Е, спрессованных при различных усилиях прессования и скорости вращения матрицы.**

	A		B		C		D1		D2		D3		D4		E1		E2	
Усилие прессования [кН]	9	15	9	15	9	15	9	15	9	15	9	15	9	15	9	14	9	15
Скорость вращения матрицы [об./мин]	50	20	50	20	50	20	50	20	50	20	50	20	50	20	50		50	
Процентная доля таблеток без трещин [%]	7	20	21	18	65	100	8	45	25	55	53	78	74	100	78	66	100	100

Пример 3. Влияние веса таблетки

25 На основе параметров, идентифицированных в примерах 1 и 2, дополнительные конструкции таблеток получали с применением TabletCAD. Конструкции F, G и H получали с использованием композиций 3, 1 и 4

соответственно, и таблетки получали согласно процедуре, описанной в способе 1. Параметры для конструкций таблетки F–H представлены в таблице 4.

5 Цель данного примера заключалась в том, чтобы проверить требования к конструкции, изложенные в примере 1, для различных значений веса таблетки, находящихся в диапазоне от 102,6 до 612,5 мг, с целью получения большого числа таблеток без трещин.

10 Как можно увидеть из результатов, представленных в таблице 4, две оптимизированные конструкции таблетки, соответствующие требованиям к конструкции, изложенным в примере 1 (F и H), приводят к большему числу таблеток без трещин, в то время как конструкция таблетки, не соответствующая требованиям (G), характеризуется сниженным числом таблеток без трещин. Следовательно, результаты показывают, что требования к конструкции, изложенные в примере 1, для получения большого числа таблеток без трещин, в равной степени актуальны и для других значений веса таблетки.

15 **Таблица 4. Обзор конструкций таблетки F–H.**

	F	G	H
Вес таблетки [мг]	102,6	307,7	612,5
Высота 13 [мм]	3,33	4,6	5,5
Глубина сферы 11 [мм]	0,74	1,15	1,15
Высота ядра 7 [мм]	1,85	2,3	3,2
Большая ось 3 [мм]	8,5	12,9	16,1
Малая ось 4 [мм]	5	7,3	9,1
Большой радиус 9 большой оси [мм]	18	37,6	60
Малый радиус 10 большой оси [мм]	4	3,4	2,8
Большой радиус 14 малой оси [мм]	7	12,9	20
Малый радиус 15 малой оси [мм]	3	2,7	2,5
Боковой радиус 6 [мм]	6,222	10,183	13,883
Концевой радиус 5 [мм]	1,724	2,6	3,5
Индексное значение (формула III)	0,67	0,5	0,37
Отношение (высота/ширина) (формула VI)	0,7	0,6	0,6
Отношение (большая ось/малая ось) (формула II)	1,7	1,8	1,8
Отношение (высота/сфера) (формула IV)	4,5	4,0	4,8
Отношение (большой радиус малой оси/ширина) (формула V)	1,40	1,77	2,20

Пористость таблетки [%] ¹	8	13	14
Плотность таблетки [г/мл]	1,18	1,12	1,10
Усилие прессования [кН]	5	9,5	15
Скорость вращения матрицы [об./мин]	20	20	20
Процентная доля таблеток без трещин [%]	100	67	99

¹ Пористость таблетки рассчитывается на основании максимальной плотности таблетки на уровне 1,28 г/мл.

Дополнительные конструкции таблетки (I–K) получали с применением TabletCAD для значений веса таблеток, находящихся в диапазоне 307,7–1000 мг (таблица 5). Конструкцию I получали с использованием композиций 1 и 5, конструкцию J получали с использованием композиций 6 и 7, и конструкция K также получали с использованием композиций 6 и 7. Таблетки получали согласно процедуре, описанной в способе 1, и параметры конструкций таблеток I–K с низкими и высокими значениями веса таблетки представлены в таблице 5.

Цель данного примера заключалась в том, чтобы проверить требования к конструкции, изложенные в примере 1, путем уменьшения отношения высоты к сфере, рассчитанного по формуле IV, в пределах той же конструкции таблетки за счет уменьшения веса таблетки с целью получения меньшего числа таблеток без трещин.

Как можно увидеть из результатов, представленных в таблице 5, оптимизированные конструкции таблетки, соответствующие требованиям к конструкции, изложенным в примере 1 (I – высокая, J – высокая и K – высокая), приводят к более высокому числу таблеток без трещин, в то время как конструкции таблетки, не соответствующие требованиям (I – низкая, J – низкая и K – низкая), характеризуются сниженным числом таблеток без трещин. Следовательно, результаты показывают, что требования к конструкции, изложенные в примере 1, для получения большого числа таблеток без трещин, в равной степени актуальны для диапазона значений веса таблетки в пределах конструкции таблетки.

Таблица 5. Обзор конструкций таблетки G–K.

	I – низкая	I – высокая	J – низкая	J – высокая	K – низкая	K – высокая
Вес таблетки [мг]	307,7	407,5	750	1000	750	1000
Высота 13 [мм]	4,71	5,9	6,25	7,98	6,18	8,08
Глубина сферы 11 [мм]	1,3	1,3	1,25	1,25	1,45	1,45

Высота ядра 7 [мм]	2,11	3,3	3,75	5,48	3,28	5,18
Большая ось 3 [мм]	12,9	12,9	17,1	17,1	17,1	17,1
Малая ось 4 [мм]	7,3	7,3	9,7	9,7	9,7	9,7
Большой радиус 9 большой оси [мм]	50	50	50	50	70	70
Малый радиус 10 большой оси [мм]	2,5	2,5	4,5	4,5	3	3
Большой радиус 14 малой оси [мм]	12,9	12,9	17	17	17	17
Малый радиус 15 малой оси [мм]	2,7	2,7	3,5	3,5	3,5	3,5
Боковой радиус 6 [мм]	11,06	11,06	13,271	13,271	14,5	14,5
Концевой радиус 5 [мм]	2,8	2,8	3,4	3,4	3,7	3,7
Индексное значение (формула III)	0,54	0,54	0,41	0,41	0,46	0,46
Отношение (высота/ширина) (формула VI)	0,6	0,8	0,6	0,8	0,6	0,8
Отношение (большая ось/малая ось) (формула II)	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Отношение (высота/сфера) (формула IV)	3,6	4,5	5,0	6,4	4,3	5,6
Отношение (большой радиус малой оси/ширина) (формула V)	1,77	1,77	1,75	1,75	1,75	1,75
Пористость таблетки [%] ¹	16	15	15	14	14	16
Плотность таблетки [г/мл]	1,07	1,08	1,09	1,09	1,10	1,07
Усилие прессования [кН]	9,5	9,5	16,5	16,5	18	17
Скорость вращения матрицы [об./мин]	20	20	20	20	20	20
Процентная доля таблеток без трещин [%]	49	100	100	100	57	100

¹ Пористость таблетки рассчитывается на основании максимальной плотности таблетки на уровне 1,28 г/мл.

Дополнительные конструкции таблетки (L–O) получали с применением TabletCAD для значений веса таблетки приблизительно 512,8 мг (таблица 6).

Конструкции L–O получали с использованием композиции 8, и таблетки согласно процедуре, описанной в способе 1. Параметры для конструкций таблетки L–O представлены в таблице 6.

5 Целью данного примера заключалась в том, чтобы проверить требования к конструкции, изложенные в примере 1, для веса таблетки, составляющего приблизительно 512,8 мг, с целью получения большого числа таблеток без трещин.

10 Как можно увидеть из результатов, представленных в таблице 6, оптимизированные конструкции таблетки, соответствующие требованиям к конструкции, изложенным в примере 1 (N и O), приводят к большему числу таблеток без трещин, в то время как конструкции таблеток, не соответствующие требованиям (L и M), характеризуются сниженным числом таблеток без трещин. Следовательно, результаты показывают, что требования к конструкции, изложенные в примере 1, для получения большого числа таблеток без трещин, в равной степени актуальны и для больших значений веса таблетки.

15 **Таблица 6. Обзор конструкций таблетки L–O.**

	L	M	N	O
Высота 13 [мм]	5,54	5,15	6,13	5,79
Глубина сферы 11 [мм]	1,3	1,4	1,2	1,2
Высота ядра 7 [мм]	2,94	2,35	3,73	3,39
Большая ось 3 [мм]	15,2	16,1	13,8	14,3
Малая ось 4 [мм]	8,6	9,1	7,8	8,1
Большой радиус 9 большой оси [мм]	60	60	40	40
Малый радиус 10 большой оси [мм]	2,5	2,1	3	3
Большой радиус 14 малой оси [мм]	15	20	12	12
Малый радиус 15 малой оси [мм]	2,5	2,5	2,5	2,5
Боковой радиус 6 [мм]	14,4	15,26	10,99	10,99
Концевой радиус 5 [мм]	3,5	3,7	2,8	2,8
Индексное значение (формула III)	0,40	0,41	0,41	0,38
Отношение (высота/ширина) (формула VI)	0,6	0,6	0,8	0,7
Отношение (большая ось/малая	1,8	1,8	1,8	1,8

ось) (формула II)				
Отношение (высота/сфера) (формула IV)	4,3	3,7	5,1	4,8
Отношение (большой радиус малой оси/ширина) (формула V)	1,74	2,20	1,54	1,48
Пористость таблетки [%] ¹	16	18	10	10
Плотность таблетки [г/мл]	1,07	1,05	1,15	1,16
Усилие прессования [кН]	17	17	17	17
Скорость вращения матрицы [об./мин]	20	20	20	20
Процентная доля таблеток без трещин [%]	Трещины	Трещины	Без трещин	Без трещин

¹ Пористость таблетки рассчитывается на основании максимальной плотности таблетки на уровне 1,28 г/мл.

В заключение следует отметить, что требования к конструкции таблетки для предупреждения образования трещин на таблетке проверяли для различных значений веса таблетки.

Хотя определенные признаки настоящего изобретения были проиллюстрированы и описаны в данном документе, специалистам средней квалификации в данной области будут очевидны многие модификации, замены, изменения и эквиваленты. Следовательно, следует понимать, что прилагаемая формула изобретения предназначена для охвата всех таких модификаций и изменений, которые находятся в пределах истинной сущности настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Продолговатая таблетка (1) овальной формы с составной сферой, содержащая N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлат натрия (SNAC) в общем количестве, составляющем от приблизительно 60 до 99,8% (вес/вес), и активный фармацевтический ингредиент (API) в количестве 0,1–40% (вес/вес), причем таблетка характеризуется:

(а) отношением высоты таблетки к ширине, составляющим 0,9 или меньше, как, например, составляющим приблизительно 0,05–0,9;

(b) отношением высоты таблетки к глубине сферы, составляющим более 4,3, как, например, составляющим приблизительно 4,4–100;

(с) отношением большого радиуса малой оси к ширине, составляющим более 1,15, как, например, составляющим приблизительно 1,16–100; и

(d) индексным значением, составляющим 0,67 или меньше, как, например, составляющим приблизительно 0,05–0,55.

2. Таблетка по п. 1, где SNAC присутствует в общем количестве, составляющем приблизительно 75–99%, как, например, приблизительно 80–99% или приблизительно 79–90% по весу, в пересчете на общий вес таблетки.

3. Таблетка по любому из предыдущих пунктов, где API присутствует на уровне от приблизительно 0,1 до 14% (вес/вес), как, например, на уровне от приблизительно 0,4 до 3% (вес/вес) или 7–14% (вес/вес).

4. Таблетка по любому из предыдущих пунктов, где API представляет собой пептид, такой как семаглутид.

5. Таблетка по любому из предыдущих пунктов, где таблетка дополнительно содержит смазывающее вещество.

6. Таблетка по любому из предыдущих пунктов, где смазывающее вещество присутствует в общем количестве, составляющем приблизительно 0,1–7%, как, например, приблизительно 0,5–5%, как, например, приблизительно 1–3%, как, например, приблизительно 1,5–2,5%, в пересчете на общий вес таблетки.

7. Таблетка по любому из предыдущих пунктов, где смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

8. Таблетка по любому из предыдущих пунктов, где таблетка дополнительно содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

9. Таблетка по любому из предыдущих пунктов, где таблетка по сути состоит из 84–97% SNAC, 0,1–14% семаглутида и 1,5–3,5% стеарата магния, в пересчете на общий вес таблетки.

10. Таблетка по любому из предыдущих пунктов, где общий вес таблетки составляет от приблизительно 50 до 1200 мг.

11. Таблетка по любому из предыдущих пунктов, где общий вес таблетки составляет от приблизительно 290 до 390 мг или от приблизительно 490 до 590 мг.

5 12. Таблетка по любому из предыдущих пунктов, причем таблетка характеризуется:

а) большой осью (3), составляющей приблизительно 10,0–14,0 мм, как, например, приблизительно 12 мм;

10 б) малой осью (4), составляющей приблизительно 5,1–8,5 мм, как, например, приблизительно 6,8 мм;

с) боковым радиусом (6), составляющим приблизительно 8,0–13,1 мм, как, например, приблизительно 9,4 мм;

д) концевым радиусом (5), составляющим приблизительно 1,8–3,0 мм, как, например 2,4 мм;

15 е) глубиной (11) сферы, составляющей от приблизительно 0,7 до 1,5 мм, как, например, приблизительно 1,1 мм;

ф) большим радиусом (9) большой оси, составляющим более 19,3 мм, как, например, приблизительно 35 мм;

20 г) малым радиусом (10) большой оси, составляющим менее 16,0 мм, как, например, приблизительно 3,2 мм;

h) большим радиусом (14) малой оси, составляющим более 6,6 мм, как, например, приблизительно 12,00; и/или

i) малым радиусом (15) малой оси, составляющим менее 5,0 мм, как, например, приблизительно 2,5 мм.

25 13. Таблетка по любому из пп. 1–11, причем таблетка характеризуется:

а) большой осью (3), составляющей приблизительно 11,7–16,5 мм, как, например, приблизительно 14,3 мм;

б) малой осью (4), составляющей приблизительно 6,0–10,0 мм, как, например, приблизительно 8,1 мм;

30 с) боковым радиусом (6), составляющим приблизительно 9,4–15,4 мм, как, например, приблизительно 11,0 мм;

д) концевым радиусом (5), составляющим приблизительно 2,1–3,5 мм, как, например 2,8 мм;

35 е) глубиной (11) сферы, составляющей приблизительно 0,8–1,8 мм, как, например, приблизительно 1,2 мм;

f) большим радиусом (9) большой оси, составляющим более 22,6 мм, как, например, приблизительно 40 мм;

g) малым радиусом (10) большой оси, составляющим менее 18,8 мм, как, например, приблизительно 3 мм;

5 h) большим радиусом (14) малой оси, составляющим более 7,8 мм, как, например, приблизительно 12; и/или

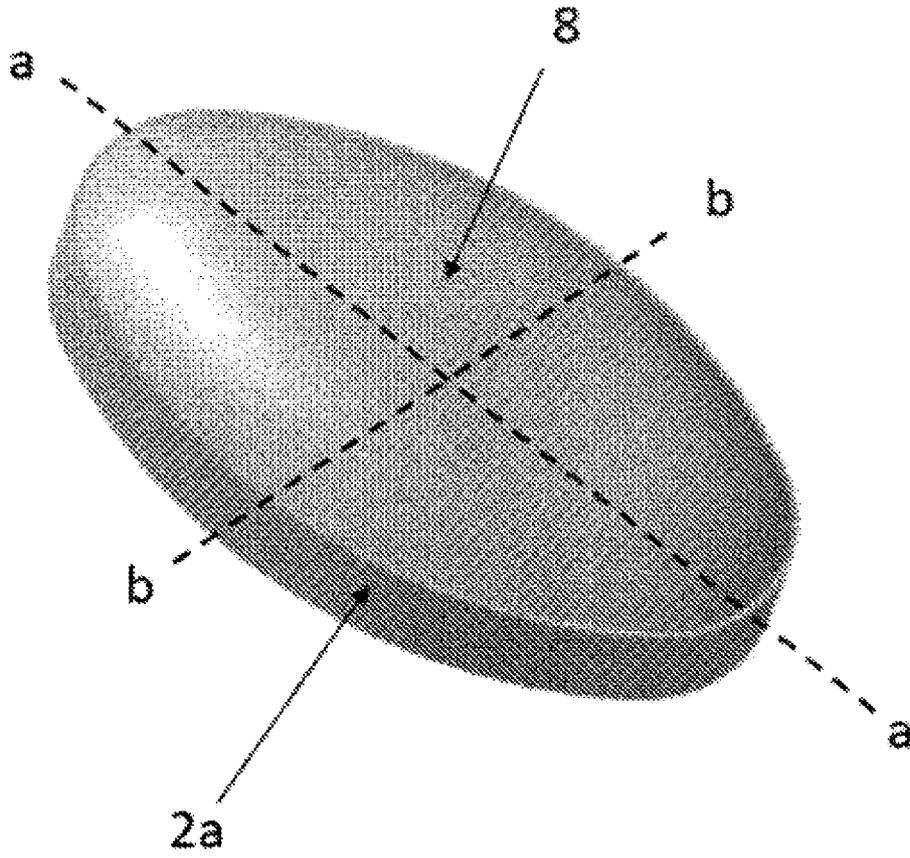
i) малым радиусом (15) малой оси, составляющим менее 5,9 мм, как, например, приблизительно 2,5 мм.

14. Таблетка по любому из предыдущих пунктов для применения в медицине.

10 15. Таблетка по любому из предыдущих пунктов для применения в лечении диабета или ожирения.

1

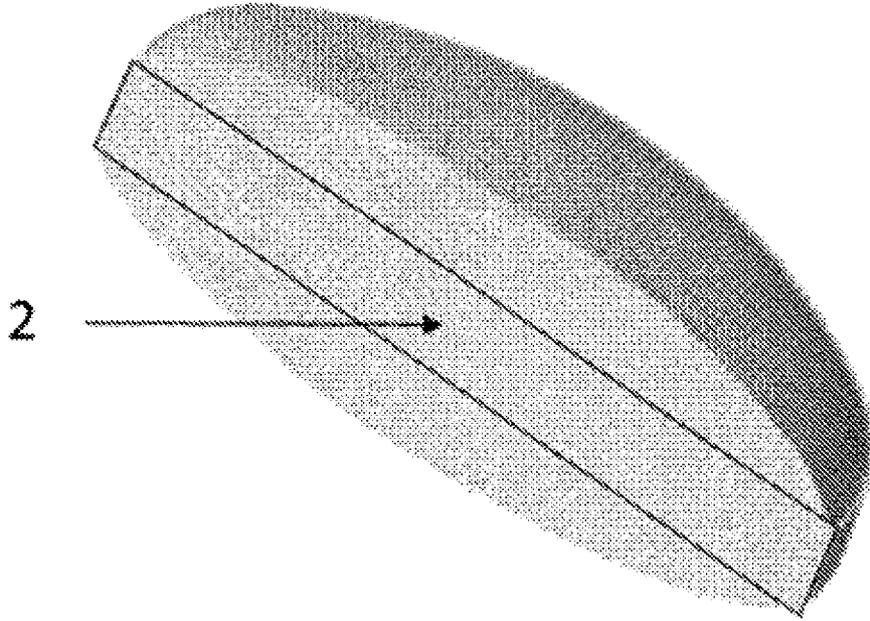
1



Фиг. 1

2

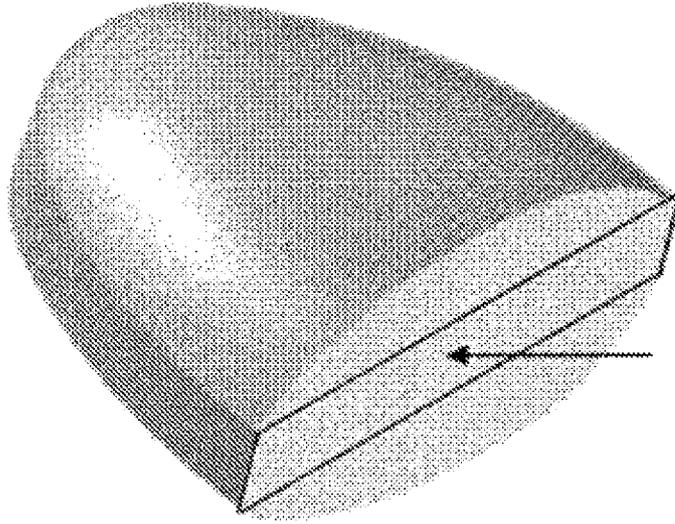
1



Фиг. 2

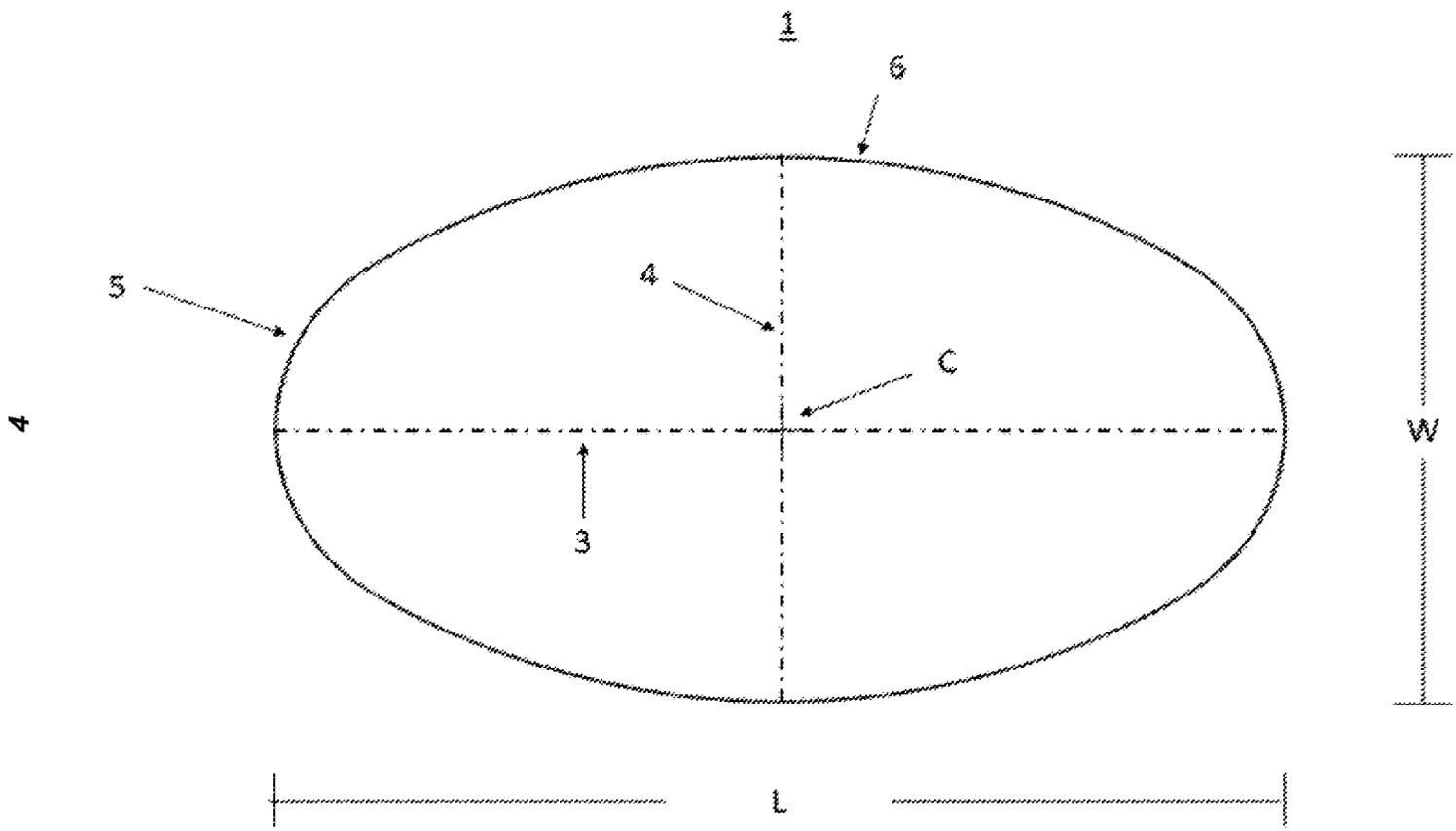
3

1



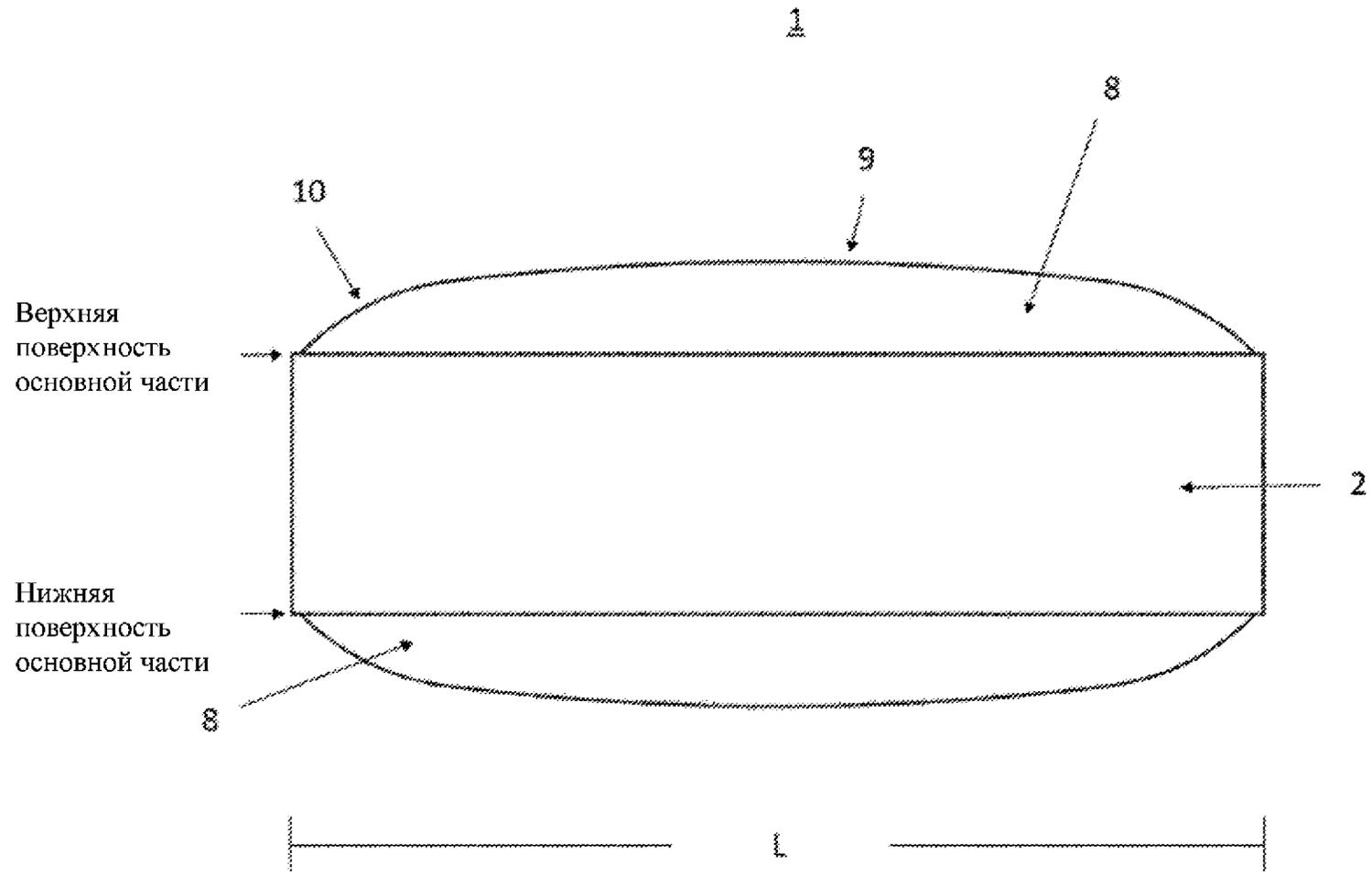
2

Фиг. 3



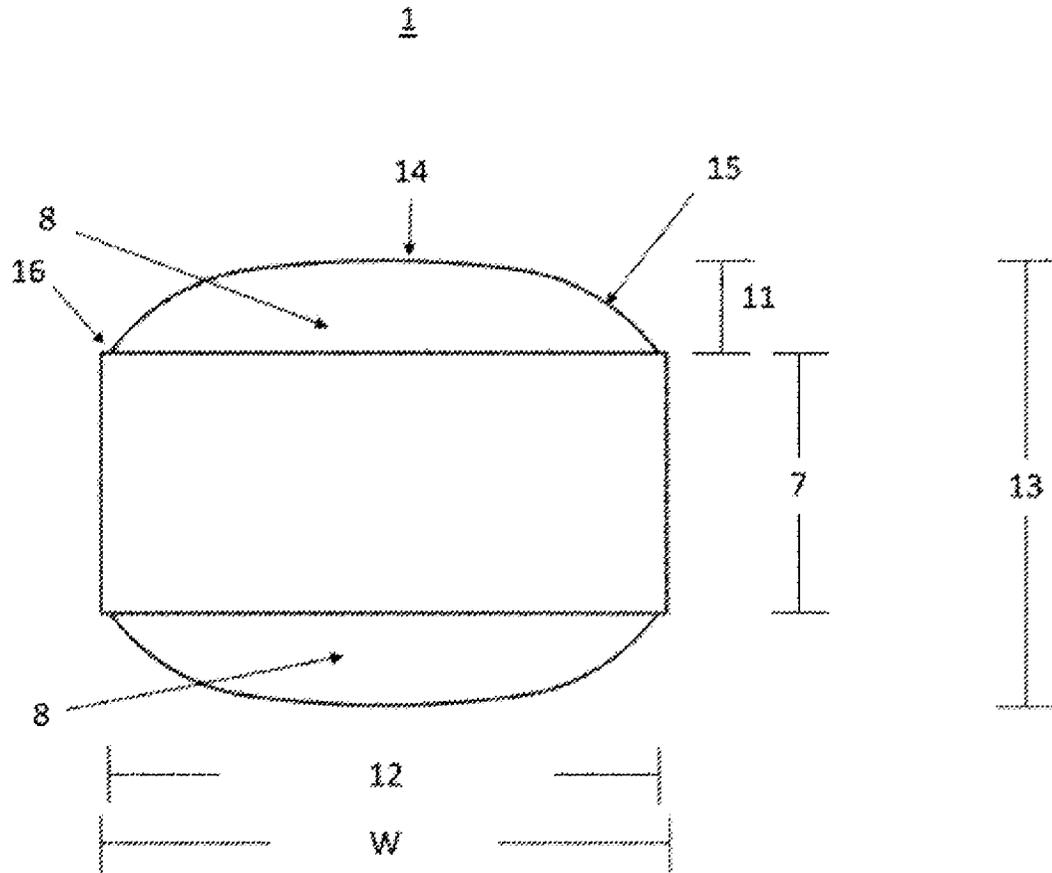
Фиг. 4

5

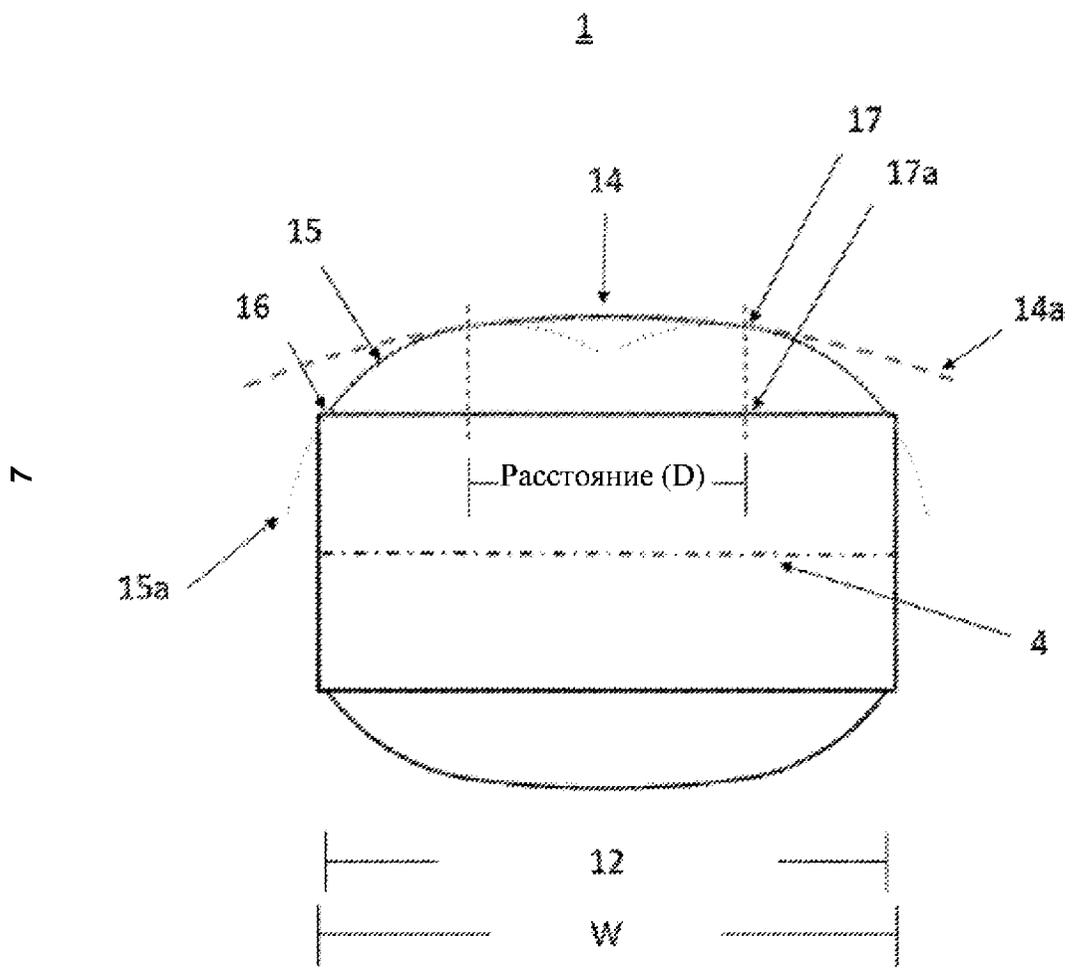


Фиг. 5

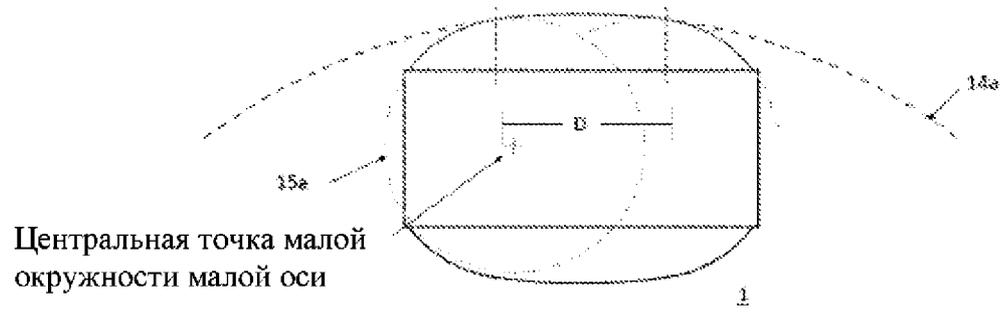
6



Фиг. 6



Фиг. 7



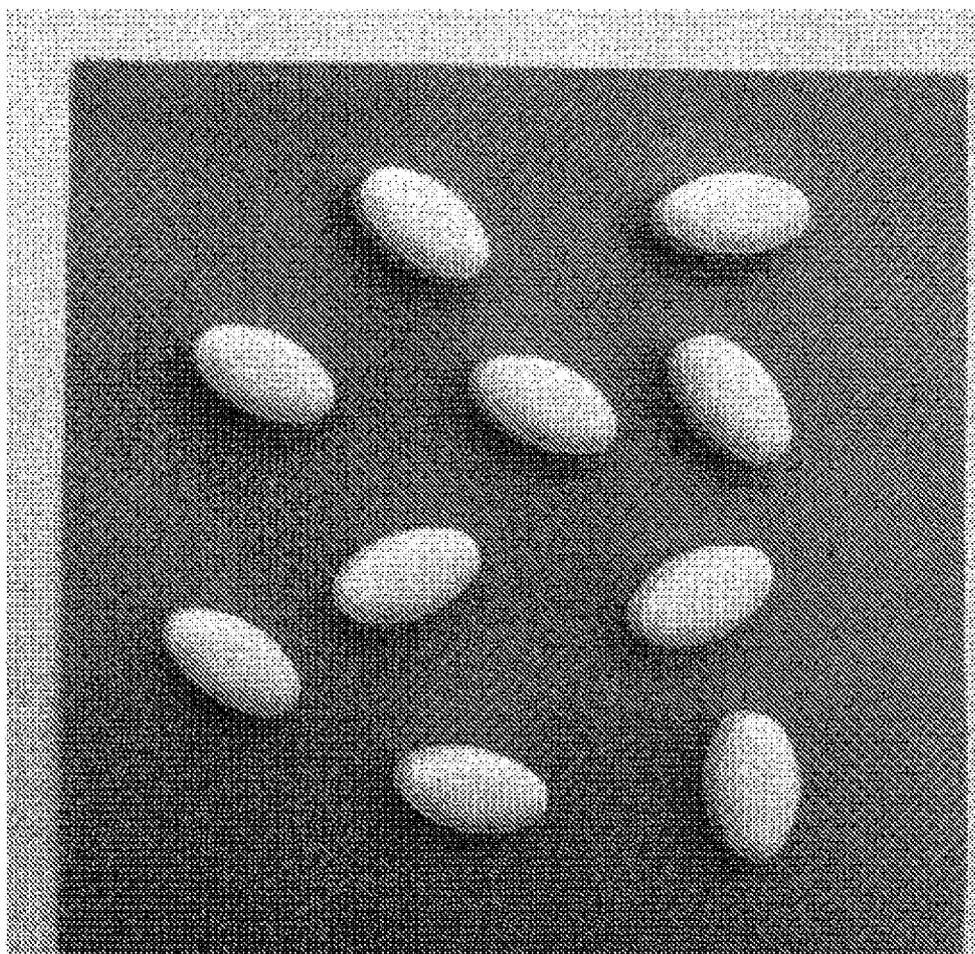
Центральная точка большой
окружности малой оси

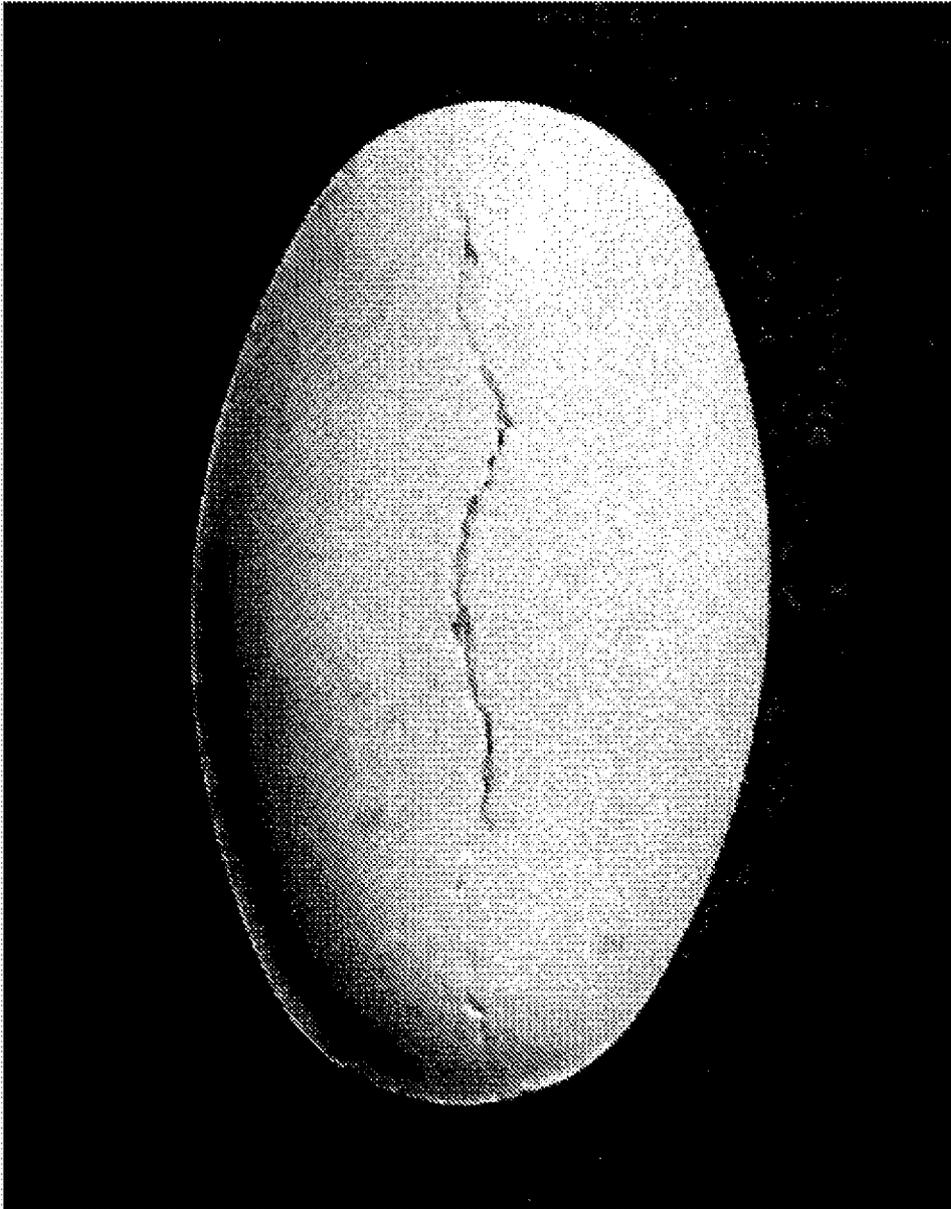


Фиг. 8



Фиг. 9

**Фиг. 10**



Фиг. 11