

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490630 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.16

(51) Int. Cl. C07D 207/404 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.09.16

(54) ЧАСТИЦЫ ДИРОКСИМЕЛЯ ФУМАРАТА, ОБЛАДАЮЩИЕ УЛУЧШЕННЫМИ
СВОЙСТВАМИ ТЕКУЧЕСТИ, И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 63/245,476; 63/357,130

(32) 2021.09.17; 2022.06.30

(33) US

(86) PCT/US2022/043837

(87) WO 2023/044031 2023.03.23

(71) Заявитель:
БАЙОДЖЕН МА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Чэнь Лян, Ирдам Эрвин, Квок Доу-
Лонг Альберт, Мэдден Николь, Маско
Джон (US)

(74) Представитель:

Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин
Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Угрюмов
В.М., Строкова О.В., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Многие активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) доступны в форме таблеток. Частицы АФИ должны иметь благоприятный профиль уплотняемости, чтобы быть спрессованными в таблетки, особенно когда АФИ присутствует в большом массовом проценте в таблетке. В данном документе раскрыты частицы диросимеля фумарата, обладающие улучшенными характеристиками для формирования таблеток, и способы их получения.

A1

202490630

202490630

A1

ЧАСТИЦЫ ДИРОКСИМЕЛЯ ФУМАРАТА, ОБЛАДАЮЩИЕ УЛУЧШЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ ТЕКУЧЕСТИ, И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/245476, поданной 17 сентября 2021 г., и предварительной заявке на патент США № 63/357130, поданной 30 июня 2022 г., полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

Уровень техники

Дироксимеля фуемарат продается под торговым названием Vumerity и является лекарственным препаратом, используемым для лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза. Дироксимеля фуемарат был впервые раскрыт в патенте США № 8669281 и одобрен для медицинского применения в Соединенных Штатах Америки в октябре 2019 г.

Доставка активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в виде таблетки очень желательна из-за простоты введения и удобства для пациента. Таблетки формируют путем прессования порошковых смесей, содержащих частицы АФИ и добавки. Для успешного приготовления таблетированных составов частицы АФИ и/или смеси, содержащие частицы АФИ и добавки, используемые для формирования таблетки, должны обладать рядом специфических свойств, включая хорошую текучесть, уплотняемость и механические свойства. Получение таблеток может быть особенно сложным при высокой лекарственной загрузке, например, в таблетках, содержащих более 60% по массе АФИ.

Краткое описание сущности изобретения

В настоящее время установлено, что стандартные процессы измельчения частиц, такие как сухой помол, дают частицы дироксимеля фуемарата, обладающие менее желательными свойствами для формирования таблеток. Также было обнаружено, что частицы дироксимеля фуемарата, полученные процессом мокрого размолла, имеют значительно улучшенные механические и свойства текучести по сравнению с частицами, приготовленными процессом сухого помола. Например, твердость таблеток после уплотнения дироксимеля фуемарата мокрого помола более равномерна, чем после уплотнения дироксимеля фуемарата сухого помола (см. пример 5). Это благоприятно сказывается на процессе покрытия таблеток, а также на характере их растворения. Кроме того, коэффициенты функции текучести, используемые для количественной оценки свойств текучести для чистых частиц дироксимеля фуемарата мокрого помола, выше по сравнению с чистыми частицами дироксимеля фуемарата сухого помола (см. пример 3). Такой более

высокий коэффициент функции текучести указывает на то, что диросимеля фумарат мокрого помола обладает лучшими свойствами текучести по сравнению с диросимеля фумаратом сухого помола. Когезия раскрываемых частиц ниже, чем у частиц диросимеля фумарата сухого помола (см. пример 3). Когда когезия ниже, частицы текут более плавно и обладают лучшими свойствами для хранения. Частицы диросимеля фумарата, обладающие превосходными свойствами текучести и уплотняемости, характеризуются меньшей вариабельностью размера, измеряемого диапазоном размеров частиц, и уменьшением D_{10} , т. е. значения, при котором 10% частиц диросимеля фумарата имеют меньший объемный диаметр. Они также характеризуются повышенной гладкостью. Было обнаружено, что раскрываемые частицы диросимеля фумарата обладают улучшенными свойствами растворения, что является преимуществом для данного АФИ (см. пример 7). На основании этих открытий в данном документе раскрыты частицы диросимеля фумарата, обладающие превосходными свойствами текучести и уплотняемости, способы получения частиц диросимеля с превосходными свойствами текучести и уплотняемости, смеси, включающие частицы диросимеля фумарата с превосходными свойствами текучести и уплотняемости, и таблетки, включающие частицы диросимеля фумарата, обладающие более равномерной твердостью.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к частицам диросимеля фумарата, имеющим диапазон от 1,1 до 2,5, D_{10} 20-50 мкм, D_{50} 70-130 мкм и D_{90} 150-250 мкм.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является смесь, содержащая раскрываемые частицы диросимеля фумарата и одну или несколько добавок, наполнителей и/или вспомогательных веществ. В одном аспекте смесь включает от 60 до 92,5 масс. % частиц диросимеля фумарата от общей массы смеси.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является таблетка, содержащая раскрываемые частицы диросимеля фумарата или раскрываемые смеси.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ получения раскрываемых частиц диросимеля фумарата. Частицы подходят для применения в таблетках с высокой загрузкой. Способ включает подвергание взвеси предварительно измельченных частиц диросимеля фумарата растворителю для стадии мокрого помола с получением измельченных частицы диросимеля фумарата и подвергание измельченных частицы диросимеля фумарата стадии созревания с получением частиц диросимеля фумарата.

Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения являются частицы диросимеля фумарата, полученные раскрываемыми способами.

Краткое описание графических материалов

На **фиг. 1** показаны изображения сканирующей электронной микрографии частиц диросимеля фумарата сухого помола и раскрываемых частиц диросимеля фумарата.

На **фиг. 2** показана столбчатая диаграмма коэффициента функции текучести чистых частиц диросимеля фумарата сухого помола по сравнению с чистыми раскрываемыми частицами диросимеля фумарата.

На **фиг. 3** показана столбчатая диаграмма когезии чистых частиц диросимеля фумарата сухого помола по сравнению с чистыми раскрываемыми частицами диросимеля фумарата.

На **фиг. 4** показана столбчатая диаграмма коэффициента функции текучести смесей, содержащих частицы диросимеля фумарата сухого помола, по сравнению со смесями, содержащими раскрываемые частицы диросимеля фумарата.

На **фиг. 5** представлен график зависимости твердости от давления уплотнения для таблеток, полученных из частиц диросимеля фумарата сухого помола и раскрываемых частиц диросимеля фумарата.

На **фиг. 6** представлен график, демонстрирующий сравнение профилей растворения таблеток, изготовленных из АФИ сухого помола (графики с синими ромбами, квадратами и треугольниками) и АФИ мокрого помола (график с красными квадратами - крайняя левая кривая).

На **фиг. 7** показана зависимость между напряжением сдвига и нормальным напряжением, которая построена для определения поверхности текучести порошка.

Подробное описание сущности изобретения

В данном документе раскрыты частицы диросимеля фумарата с хорошими механическими свойствами для формирования таблеток, такими как высокая текучесть, соответствующая уплотняемость и низкая когезия. Раскрываемые частицы диросимеля фумарата характеризуются уменьшенным распределением частиц по размерам, *например*, уменьшенной вариацией размеров между частицами и/или уменьшенным количеством мелких частиц.

Размер частиц выражается в терминах объемного диаметра, который используют для обеспечения размерного описания частиц, которые не являются сферическими. «**Объемный диаметр**» относится к диаметру сферы с объемом, равным объему несферической частицы. Размер частиц может быть измерен в соответствии со способами, хорошо известными в уровне техники, включая методику лазерной дифракции, которая

соотносит рассеяние света с объемом частицы, по которому рассчитывают эффективную длину или эффективный диаметр.

Распределение частиц по размерам выражается в терминах D_{50} , D_{10} , D_{90} и диапазон. «Диапазон» представляет собой показатель распределения частиц по размерам. Его рассчитывают в соответствии со следующим уравнением:

$$\text{Диапазон} = (D_{90} - D_{10})/D_{50}.$$

Более низкое значение диапазона означает, что частицы имеют более соответствующий размер, и что наблюдается меньшая вариация размеров частиц.

« D_{50} », также известный как медианный диаметр, соответствует значению, при котором 50% частиц имеют меньший объемный диаметр. « D_{90} » соответствует значению, при котором 90% частиц имеют меньший объемный диаметр. « D_{10} » соответствует значению, при котором 10% частиц имеют меньший объемный диаметр.

Раскрываемые частицы диросимеля фумарата характеризуются уменьшенным диапазоном, что указывает на то, что частицы в образце имеют более соответствующий размер. Раскрываемые частицы диросимеля фумарата также характеризуются уменьшением количества мелких частиц (называемых «мелкодисперсными частицами»), что измеряется с помощью D_{10} . Образец с большим значением D_{10} будет содержать меньше мелких частиц, чем образец с меньшим значением D_{10} .

В первом варианте осуществления раскрываемые частицы диросимеля фумарата имеют диапазон от 1,1 до 2,5, D_{10} 20-50 мкм, D_{50} 70-130 мкм и D_{90} 150-250 мкм. Во втором варианте осуществления раскрываемые частицы диросимеля фумарата имеют диапазон от 1,2 до 2,0, D_{10} 20-50 мкм, D_{50} 70-130 мкм и D_{90} 150-250 мкм. В третьем варианте осуществления частицы диросимеля фумарата имеют диапазон размера частиц от 1,3 до 1,8, D_{10} 20-50 мкм, D_{50} 70-130 мкм и D_{90} 150-250 мкм.

В четвертом варианте осуществления раскрываемые частицы диросимеля фумарата имеют D_{10} 30-45 мкм, D_{50} 80-120 мкм, D_{90} 155-230 мкм и диапазон, описанный в первом, втором или третьем вариантах осуществления. В пятом варианте осуществления раскрываемые частицы диросимеля фумарата имеют D_{10} 36-42 мкм, D_{50} 88-113 мкм и D_{90} 160-225 мкм и диапазон, описанный в первом, втором или третьем вариантах осуществления.

Раскрываемые частицы диросимеля фумарата и раскрываемые порошковые смеси, содержащие частицы диросимеля, характеризуются превосходными свойствами текучести, измеряемыми коэффициентом функции текучести и когезией. Коэффициент функции текучести и когезию измеряют с помощью тестирования на сдвиг. В рамках настоящей заявки «смесь» и «порошковая смесь» являются синонимами.

«Функция текучести», «коэффициент функции текучести» или FFc представляют собой параметр, обычно используемый для оценки текучести образца частиц, который может представлять собой образец чистых частиц АФИ или смесь, содержащую частицы АФИ плюс добавки.

Текучесть порошка ранжируют следующим образом:

$FFc < 1$ - не текучий,

$1 < FFc < 2$ - очень когезивный,

$2 < FFc < 4$ - когезивный,

$4 < FFc < 10$ - легко текучий,

$FFc > 10$ - свободно текучий.

Измерение FFc и когезии, описанное ниже, соответствует процедурам, описанным в ASTM D6773-16. Легко текучий порошок имеет FFc 4 или больше, а свободно текучий порошок имеет FFc 10 или больше.

Для теста FFc и когезии образец частиц добавляют в коммерчески доступное кольцевое устройство для тестирования на сдвиг, такое как кольцевой тестер сдвига Jenike-Johanson RST-XS. Такое тестирование известно специалисту в данной области. В целом, порошок загружается в кольцевой желоб, и образуется объединенный слой порошка. К объединенному слою порошка прикладывают нормальное напряжение (σ) и измеряют напряжение предварительного сдвига (ζ_p). Нормальное напряжение прикладывают в виде вертикальной нагрузки через кольцевую крышку. Сдвиговая ячейка вращается относительно крышки, и измеряется крутящий момент, необходимый для сдвига. Применяют повторные измерения с серией значений нормального напряжения. Когда измеренные значения напряжения сдвига (ось Y) наносятся на график как функция от значений приложенного нормального напряжения (ось X), линейная зависимость между ними называется поверхностью текучести. Линия поверхности текучести может быть использована для определения уникальной зависимости между нормальным напряжением и напряжением сдвига; она известна как круг Мора. Линия поверхности текучести представляет собой тангенциальную линию всех кругов Мора. Внешняя окружность большего радиуса соответствует условиям до сдвига (σ , ζ_p) и определяет большое главное напряжение MPS (σ_1). Круг меньшего радиуса определяет свободный предел текучести UYS (σ_c).

Коэффициент функции текучести или FFc представляет собой отношение большого главного напряжения (MPS) к свободному пределу текучести (UYS), как показано на **фигуре 7**:

$$FFc = MPS/UYS.$$

В шестом варианте осуществления раскрываемые частицы диоксидея фумарата (*например*, в первом, втором, третьем, четвертом и пятом вариантах осуществления) имеют коэффициент функции текучести от 3,5 до 20. В седьмом варианте осуществления раскрываемые частицы диоксидея фумарата (*например*, в первом, втором, третьем, четвертом и пятом вариантах осуществления) имеют коэффициент функции текучести от 4,0 до 20, от 4,0 до 10, от 4,0 до 4,5 или от 4 до 5.

Когезия представляет собой это склонность частиц в образце к самоассоциации или «слипанию». Кольцевой тестер сдвига измеряет когезию одновременно с измерением FFc. Пересечение линии поверхности текучести при нулевом нормальном напряжении (т. е. там, где экстраполяция линии поверхности текучести пересекает ось Y) известно как когезия порошка и выражается в единицах Паскаля (Па). Более низкая когезия ассоциируется с лучшей текучестью порошка. Кроме того, когезия предсказывает, как образцы частиц будут вести себя при хранении, например, при хранении в емкости. Образец с когезией более 250 Па или выше подвержен риску образования комков и пустот, поскольку частицы являются слишком когезивными, в то время как образец с когезией 250 Па или меньше, как правило, остается легко текучим или свободно текучим порошком даже после длительного хранения (*например*, от одного месяца до одного года).

В восьмом варианте осуществления раскрываемые частицы диоксидея фумарата (*например*, в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом и седьмом вариантах осуществления) имеют когезию от 150 до 250 Па, или от 175 до 250 Па, или от 200 до 250 Па, или от 225 до 250 Па, или от 175 до 230 Па, или от 180 до 230 Па, или от 200 до 225 Па, или от 215 до 225 Па.

В девятом варианте осуществления раскрываемые частицы диоксидея фумарата могут быть объединены в порошковую смесь, включающую одно или несколько из вспомогательных веществ, наполнителей и/или добавок. «Смесь» или «порошковая смесь» представляет собой порошок, содержащий частицы АФИ с добавками, наполнителями и/или вспомогательными веществами, предназначенный для прессования в таблетки. Порошковые смеси по настоящему изобретению содержат раскрываемые частицы диоксидея фумарата первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого или восьмого вариантов осуществления. Добавки, присутствующие в раскрываемых порошковых смесях, включают (без ограничения) текстурирующие и препятствующие слеживанию средства (*например*, микрокристаллическую целлюлозу), разрыхлители (*например*, кросповидон), обеспечивающие текучесть средства (*например*, коллоидный

диоксид кремния), а также высвобождающие и смазывающие средства (*например*, стеарат магния). В десятом варианте осуществления порошковые смеси содержат частицы диоксимеля фумарата первого, второго, третьего, четвертого или пятого вариантов осуществления и имеют коэффициент функции текучести от 15 до 40. В одиннадцатом варианте осуществления раскрываемые порошковые смеси содержат частицы диоксимеля фумарата первого, второго, третьего, четвертого или пятого вариантов осуществления и имеют коэффициент функции текучести от 17 до 37, от 17 до 25, от 18 до 22 или от 19 до 21. В двенадцатом варианте осуществления раскрываемые порошковые смеси содержат частицы диоксимеля фумарата первого, второго, третьего, четвертого или пятого вариантов осуществления и имеют коэффициент функции текучести от 20 до 35 или от 18 до 25.

В тринадцатом варианте осуществления массовый процент раскрываемых частиц диоксимеля фумарата в порошковых смесях, описанных в девятом, десятом, одиннадцатом и двенадцатом вариантах осуществления, составляет 87,5 масс. % от общей массы порошковой смеси. В четырнадцатом варианте осуществления массовый процент раскрываемых частиц диоксимеля фумарата в порошковых смесях, описанных в девятом, десятом, одиннадцатом и двенадцатом вариантах осуществления, составляет 87-88 масс. % от общей массы порошковой смеси. В двенадцатом варианте осуществления массовый процент раскрываемых частиц диоксимеля фумарата составляет 85-89 масс. % от общей массы порошковой смеси. В пятнадцатом варианте осуществления массовый процент раскрываемых частиц диоксимеля фумарата в порошковых смесях, описанных в девятом, десятом, одиннадцатом и двенадцатом вариантах осуществления, составляет 84-90 масс. % от общей массы порошковой смеси. В шестнадцатом варианте осуществления массовый процент раскрываемых частиц диоксимеля фумарата в порошковых смесях, описанных в девятом, десятом, одиннадцатом и двенадцатом вариантах осуществления, составляет 82-90 масс. % от общей массы порошковой смеси. В семнадцатом варианте осуществления массовый процент раскрываемых частиц диоксимеля фумарата в порошковых смесях, описанных в девятом, десятом, одиннадцатом и двенадцатом вариантах осуществления, составляет 60-92,5% масс. % (например, 70-92,5% масс. %, 75-92,5% масс. %, 80-92,5% масс. %, 85-92,5% масс. % или 87,5 масс. %) от общей массы порошковой смеси.

В восемнадцатом варианте осуществления настоящее изобретение представляет таблетку, содержащую раскрываемые частицы диоксимеля фумарата по любому варианту осуществления 1-8 или раскрываемые смеси диоксимеля фумарат по любому из вариантов осуществления 9-17. Раскрываемые таблетки имеют «высокую загрузку», *т. е.* они содержат 60%, 60-65%, 65%-70%, 70-75%, 75-85%, 85-87,5%, 87,5%, 87-88%, 85-89%,

84-90%, 82-90%, 70-92,5%, 80-90%, 60-92,5% или 70-92,5% по массе раскрываемых частиц диросимеля фумарата.

Способы

В настоящее изобретение включены способы получения раскрываемых частиц диросимеля фумарата. Эти способы дают частицы диросимеля фумарата, подходящие для получения таблеток с высокой загрузкой. Способ включает подвергание взвеси предварительно измельченных частиц диросимеля фумарата в растворителе взвеси стадии мокрого помола с получением частиц диросимеля фумарата мокрого помола и подвергание частиц диросимеля фумарата мокрого помола стадии созревания в растворителе для созревания с получением раскрываемых частиц диросимеля фумарата. Стадию помола и созревания осуществляют при условиях, подходящих для получения частиц, подходящих для таблетирования с высокой загрузкой, например, для получения раскрываемых частиц диросимеля фумарата. Подходящие условия включают подходящий сдвиг и перемешивание для стадии помола и подходящие растворители, температуру и периоды времени помола и созревания. Эти условия более подробно описаны ниже.

«Предварительно измельченные частицы диросимеля фумарата» относятся к частицам диросимеля фумарата перед мокрым помолом и созреванием. Необязательно предварительно измельченные частицы диросимеля фумарата перекристаллизовывают перед стадией мокрого помола. Например, предварительно измельченный диросимеля фумарат может быть растворен в достаточном количестве изопропилацетата (например, от 1:3 до 1:4 по массе) при температуре, при которой частицы растворяются в растворителе (такой как 70-80°C). Раствор необязательно фильтруют. Затем раствор охлаждают до подходящей температуры, чтобы осадить предварительно измельченный диросимеля фумарат.

«Чистые частицы диросимеля фумарата» относятся к частицам диросимеля фумарата, в которые не было намеренно добавлено никаких добавок. Таким образом, «чистые частицы диросимеля фумарата» могут быть получены в результате способов сухого помола или мокрого помола и созревания и могут быть протестированы как чистые частицы перед включением в смеси.

«Мокрый помол» относится к подверганию взвеси частиц диросимеля фумарата в растворителе взвеси перемешиванию при подходящих сдвиге, скорости перемешивания и температуре до достижения желаемого уменьшения размера частиц, например, D_{50} от 35 до 70 мкм. В качестве альтернативы, желаемый размер частиц характеризуется D_{50} 35-66 мкм; 35-55 мкм; 35-60 мкм или 55-66 мкм. Растворитель взвеси и температуру мокрого помола выбирают таким образом, чтобы диросимеля фумарат был практически нерастворим в

растворителе взвеси.

«**Практически нерастворимый**» означает, что при температуре помола растворение диоксимеля фумарата в растворителе практически отсутствует. Практическая нерастворимость включает растворимость менее 44 мг/мл в растворителе взвеси при температуре, при которой частицы измельчают, предпочтительно менее 28 мг/мл и еще более предпочтительно менее 22 мг/мл. Изопропилацетат является подходящим растворителем взвеси для предварительно измельченных частиц диоксимеля фумарата при температуре мокрого помола от -5 °C до 30 °C. Другие растворители, которые могут быть использованы, включают без ограничения этилацетат, метилэтилкетон, изобутилацетат, толуол и ацетон, а также комбинацию одного или нескольких растворителей с антирастворителем, таким как вода, 1-бутанол, 3-метил-1-бутанол, 2-бутанол, 1-пентанол, 1-пропанол, 2-пропанол, этанол, гептан, т-бутанол, ацетонитрил и метил-*трет*-бутиловый эфир.

Стадия мокрого помола включает подвергание взвеси частиц диоксимеля фумарата в растворителе взвеси перемешиванию при сдвиге от 11500 с⁻¹ до 160000 с⁻¹ при скорости перемешивания от 600 до 1500 оборотов в минуту (RPM). В качестве альтернативы, стадия мокрого помола включает подвергание взвеси частиц диоксимеля фумарата в растворителе взвеси перемешиванию при сдвиге от 11500 с⁻¹ до 100000 с⁻¹ при скорости перемешивания от 1000 до 1300 оборотов в минуту (RPM) при температуре от 0 °C до 20 °C. В качестве альтернативы, стадия мокрого помола включает подвергание взвеси частиц диоксимеля фумарата в растворителе взвеси перемешиванию при сдвиге от 11500 с⁻¹ до 25000 с⁻¹ при скорости перемешивания от 1000 до 1300 оборотов в минуту (RPM). Мокрый помол можно проводить с использованием коммерчески доступного смесителя с высоким сдвигом, *например*, поточного смесителя с высоким сдвигом (*например*, поточного смесителя Silverson Verso или поточного смесителя IKA MagicLab).

Стадию мокрого помола можно выполнять при температуре от -5 °C до 30 °C. В другом аспекте стадию мокрого помола выполняют при температуре от -5 °C до 15 °C, от 15 °C до 25 °C или от 25 °C до 30 °C.

«**Созревание**» относится к нагреванию измельченных частиц диоксимеля фумарата в растворителе для созревания, в котором диоксимеля фумарат частично растворим при температуре, при которой измельченные частицы созревают. «**Частично растворимый**» означает, что происходит частичное растворение, а затем повторное осаждение частиц диоксимеля фумарата в растворителе при температуре, при которой происходит созревание. Частичная растворимость включает растворимость от 55 мг/мл до 107 мг/мл в растворителе для созревания при температуре, при которой частицы созревают.

Изопропилацетат является подходящим растворителем для процесса созревания при температуре от 35°C до 50°C, в качестве альтернативы, от 38°C до 49°C и, в качестве другой альтернативы, от 40°C до 48°C. Другие растворители, которые могут быть использованы, включают без ограничения этилацетат, метилэтилкетон, изобутилацетат, толуол и ацетон, а также комбинацию одного или нескольких растворителей с антирастворителем, таким как вода, 1-бутанол, 3-метил-1-бутанол, 2-бутанол, 1-пентанол, 1-пропанол, 2-пропанол, этанол, гептан, т-бутанол, ацетонитрил и метил трет-бутиловый эфир. Созревание приводит к увеличению размера частиц и уменьшению распределения частиц по размерам (*например*, диапазона). Процесс созревания продолжается до достижения желаемого размера частиц, *например*, D_{50} 70-130 мкм. В качестве альтернативы, желаемый размер частиц характеризуется D_{50} 70-130 мкм. В качестве другой альтернативы, желаемый размер частиц характеризуется D_{50} 88-113 мкм. Подходящие периоды времени для созревания включают от двух до десяти часов, или от двух до восьми часов, или от двух до четырех часов.

Способ необязательно включает стадию охлаждения после стадии созревания. После стадии созревания смесь можно охладить до от -10°C до 20°C, в качестве альтернативы, до от -5°C до 10°C. Затем частицы диросимеля фумарата выделяют.

Способ иллюстрируется следующими примерами, которые не являются ограничивающими.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

Пример 1. Сравнительные частицы сухого помола

Частицы диросимеля фумарата обрабатывали с использованием обычной молотковой дробилки сухого помола со скоростью вращения наконечника молотка, варьирующейся от 47 до 62 м/с (3500-6000 RPM), и скоростью подачи, варьирующейся от 1,4 до 7,2 кг/мин. Относительно большой диапазон 2,9-3,4 указывает на то, что частицы в каждом образце неоднородны по размеру. Данные по распределению частиц по размерам для четырех коммерческих партий частиц сухого помола приведены в **таблице 1**.

Таблица 1. Распределение частиц по размерам для АФИ диросимеля фумарат сухого помола (в микрометрах)

Номер позиции (репрезентативная коммерческая партия)	D_{10} (мкм)	D_{50} (мкм)	D_{90} (мкм)	Диапазон
1	17	96	347	3,4
2	17	106	347	3,1
3	18	101	307	2,9

4	16	95	302	3,0
---	----	----	-----	-----

Примечание: диапазон рассчитывают как $(D_{90}-D_{10})/D_{50}$, это показатель распределения частиц по размерам около среднего D_{50} .

Пример 2. Полученные мокрым помолом и созревшие частицы

507 кг АФИ диоксимеля фумарат растворяли в 2771 кг изопропилацетата при 80°C и пропускали через фильтр для окончательной очистки. Затем раствор охлаждали до 40°C в течение примерно 3 часов (ч) для частичной кристаллизации диоксимеля фумарата, затем вновь нагревали до 55°C и выдерживали при этой температуре в течение 30 минут с последующим охлаждением до 0°.

После периода перемешивания взвесь рециркулировали со дна реактора через смеситель с высоким сдвигом (ИКА тип DR2000-30, доступный от ИКА, Штауфен, Германия) и возвращали в реактор. Смеситель работал при 1000-1300 RPM и значениях сдвига в пределах от 11500 с-1 до 25000 с-1 при поддержании температуры взвеси не выше 20°. Общую массу или объем взвеси, пропущенной через смеситель, контролировали с помощью массового расходомера и мельницу останавливали после по меньшей мере 20 оборотов объема. Помол считали завершенным, когда медианный размер частиц находился в пределах 35-60 микрон. Данные PSD представлены в **таблице 2** ниже как «PSD после мокрого помола».

После завершения стадии помола для промывки линии рециркуляции добавляли 500 кг изопропилацетата, который объединяли с измельченной взвесью в реакторе. Обеспечивали созревание полученной взвеси при выбранной температуре в пределах 38-50°C не менее 2 ч, выдерживали в течение 10-30 мин и охлаждали до 0°C в течение 2-8 ч. Продукт отфильтровали, промывали 439 кг изопропилацетата и сушили в вакууме при 40-50°C. Данные PSD представлены в **таблице 2** ниже как «конечное PSD».

Таблица 2. Распределение по размерам частиц полученного мокрым помолом и созревшего АФИ диоксимеля фумарат (в микрометрах)

Номер позиции	Размер партии (кг)	PSD после мокрого помола			Температура созревания (°C)	Конечное PSD после созревания			
		D ₁₀ (мкм)	D ₅₀ (мкм)	D ₉₀ (мкм)		D ₁₀ (мкм)	D ₅₀ (мкм)	D ₉₀ (мкм)	Диапазон
1	507	11,6	53,0	155	40	37,2	89,3	162,5	1,4
2	507	12,4	66,3	179	43	40,7	96,1	204,5	1,7

3	507	9,15	35,2	116	48	41,0	111,9	222,9	1,6
---	-----	------	------	-----	----	------	-------	-------	-----

Примечание: диапазон рассчитывается как $(D_{90}-D_{10})/D_{50}$ и представляет собой меру плотности распределения вокруг среднего d_{50} .

При сравнении размеров частиц и распределения частиц по размерам (PSD) сравнительного диоксидсукцината фумарата сухого помола в примере 1 видно, что D_{10} (значения 16-18 мкм) ниже для сравнительных частиц примера 1 по сравнению с более высоким D_{10} (значения 37,2-41,0 мкм) для полученных мокрым помолом и созревших частиц. Кроме того, диапазон выше для сравнительных частиц примера 1 (значения 2,9-3,4) по сравнению с более низким диапазоном (значения 1,4-1,7) для полученных мокрым помолом и созревших частиц. Таким образом, ожидается, что полученные мокрым помолом и созревшие частицы будут обладать лучшими свойствами формирования таблеток, чем частицы сухого помола.

Сканирующую электронную микроскопию использовали для того, чтобы показать частицы сухого помола в сравнении с мокрым помолом на **фигуре 1**. Изображения получали с использованием сканирующего электронного микроскопа (SEM) (JEOL USA Inc. Peabody, MA Model JSM-6510LV) при увеличении от 350X до 500X. Следует обратить внимание на наличие мелкодисперсных частиц в двух партиях диоксидсукцината фумарата сухого помола (изображение слева и в центре); в этих партиях также присутствуют частицы крайне неправильной формы. Напротив, в партии диоксидсукцината фумарата мокрым помолом (изображение справа) мелкодисперсных частиц мало, и частицы имеют правильную, сплюснутую кубовидную форму.

Пример 3. Сравнение коэффициента функции текучести и когезии чистых частиц диоксидсукцината фумарата

Коэффициент функции текучести (FFc) измеряли, как описано выше, для количественной оценки свойств текучести чистых частиц диоксидсукцината фумарата из примера 1 (сухого помола) и примера 2 (полученных мокрым помолом и созревших). Частицы тестировали в кольцевом тестере сдвига Jenike-Johanson RST-XS в соответствии с процедурой производителя и с использованием программного обеспечения, поставляемого с тестером. Каждый образец частиц или порошка загружали (по одному) в кольцевой лоток тестера. Сначала к порошковой смеси прикладывали усилие предварительной нагрузки 3 кПа. Последующие нагрузки, варьирующиеся от 0,5 кПа до 3 кПа, прикладывали для определения свойств текучести каждого образца. Кольцевой тестер сдвига рассчитывает линию поверхности текучести FFc (т. е. наклон линии поверхности текучести) и когезию (т. е. отрезок, отсекаемый на оси Y, экстраполированной линией поверхности текучести).

Специалисту будет понятно, что FFC и когезия будут варьироваться от партии к партии частиц; таким образом, важно рассматривать как значения отдельной партии, так и однородность или плотность измерений, полученных из различных партий материала, обработанного любым заданным способом.

На фигуре 2 показана столбчатая диаграмма сравнения FFC четырех партий чистых частиц диросксимеля fumarата, изготовленных с использованием сравнительного чистого диросксимеля fumarата сухого помола примера 1 (серые столбики), с четырьмя партиями чистого полученного мокрым помолом и созревшего диросксимеля fumarата примера 2 (черные столбики). Четыре партии мокрого помола имели среднее значение FFC около 4 по сравнению со средним значением FFC менее 4 для четырех партий сухого помола. FFC, равный 4, является значительным, так как 4 - это пороговое значение для диапазона легко текучего порошка, как описано выше в подробном описании. Таким образом, чистые частицы диросксимеля fumarата мокрого помола обладают улучшенной текучестью по сравнению со сравнительной чистой частицей диросксимеля fumarата сухого помола. Что еще более важно, раскрываемые частицы классифицируются как свободно текущие порошки с FFC 4 или выше.

Сравнение когезии для четырех партий чистых частиц диросксимеля fumarата, полученных из частиц диросксимеля fumarата сухого помола в молотковой мельнице, и четырех партий чистых полученных мокрым помолом и созревших частиц диросксимеля fumarата представлено на **фигуре 3**. Чем ниже когезия, тем лучше течет образец по сравнению с образцами с более высокой когезией. Частицы мокрого помола (черные столбики) имеют среднее значение когезии 219 Па и, таким образом, менее когезионны, чем частицы сухого помола (серые столбики), которые имеют среднее значение когезии 270 Па. Меньшая когезия частиц диросксимеля fumarата приводит к лучшим свойствам уплотнения смесей, содержащих эти частицы, и к лучшим свойствам хранения. Кроме того, вариация между партиями была меньше для партий по настоящему изобретению по сравнению со сравнительными партиями.

Пример 4. Сравнение коэффициента функции текучести порошковых смесей с высокой загрузкой частиц

Полученные мокрым помолом и созревшие частицы диросксимеля fumarата, полученные в примере 2, использовали для изготовления четырех партий порошковой смеси из **таблицы 3**. Также получали четыре партии, содержащие сравнительные частицы сухого помола из примера 1.

Таблица 3. Композиция порошковой смеси

	Источник	Количество
Дироксимеля фумарат	Пример 2	81-92,5% масс./масс.
Микрокристаллическая целлюлоза Avicel 102	DuPont Nutrition, Ирландия	3-6% масс./масс.
кросповидон/Kollidon C	BASF, Германия	3-6% масс./масс.
Коллоидный диоксид кремния 200	Evonik, Нью-джерси, США	1-3% масс./масс.
Стеарат магния	Spectrum Chemical MFG. Corp. Нью-джерси, США	0,5-2% масс./масс.

Коэффициент функции текучести также использовали для количественной оценки свойств текучести для порошковых смесей, изготовленных в соответствии с таблицей 3. На **фигуре 4** показана столбчатая диаграмма, сравнивающая FFc четырех партий смеси в соответствии с таблицей 3, изготовленной с использованием сравнительного дироксимеля фумарата сухого помола Примера 1 (серые столбики), с FFc четырех партий смеси, содержащей полученный мокрым помолом и созревший дироксимеля фумарат примера 2 (черные столбики). Как указано выше, значение FFc более 10 указывает на свободно текущий порошок. Смеси полученного мокрым помолом и созревшего дироксимеля фумарата постоянно демонстрируют более высокие значения FFc (со средним значением FFc около 20), чем смеси дироксимеля фумарата сухого помола (со средним значением FFc около 15), что означает, что смеси, содержащие частицы мокрого помола, имеют лучшие свойства текучести по сравнению с в остальном идентичными смесями, содержащими дироксимеля фумарат сухого помола, о чем свидетельствует улучшение FFc от около 15 до около 20.

Пример 5. Профили уплотнения таблеток

Составленные порошковые смеси прессовали при различных усилиях уплотнения (4-20 кН) на симуляторе уплотнения (Romaco Kilian STYL'ONE, Кельн, Германия); симуляторный таблеточный пресс представляет собой GEA-Courtoy Modul P. Использовали 16-канальный инструмент с 2-мм вогнутым пуансоном (Natoli Engineering Company, США). Скорость таблетирования составляла 20 грт, целевая масса таблеток составляла 8,5 ($\pm 0,5$) мг. Все полученные минитаблетки хранили в герметичном пластиковом пакете для дальнейших характеристик.

Твердость таблеток измеряли в тесте диаметрального прессования на анализаторе текстуры (Texture Technologies Corp., США). Регистрировали среднее значение твердости таблеток ($n = 10$). Сравнение профилей уплотнения (твердость против давления уплотнения) для таблеток, изготовленных с использованием частиц дироксимеля fumarата, полученных из партий сухого помола в молотковой мельнице, и полученных мокрым помолом и созревших партий представлено на **фигуре 5**. Партии сухого помола (квадраты) и партии мокрого помола (звездочки) показывали сопоставимые профили уплотнения при более низком давлении уплотнения (давление уплотнения ниже 10 кН), что означает, что они имеют схожую твердость таблеток при одинаковом давлении уплотнения. Однако столбики ошибок партии мокрого помола намного меньше по сравнению с обеими партиями помола в молотковой мельнице. Это указывает на то, что твердость таблеток более равномерна, чем у таблеток, изготовленных сухим помолом; более равномерная твердость благоприятна для процесса покрытия таблеток, а также для характера растворения прессованной таблетки.

Пример 6. Полученные мокрым помолом и созревшие частицы в смеси растворителей изопропилацетата (IPAC) и изопропилового спирта (IPA)

55,2 кг дироксимеля fumarата растворяли в смеси растворителей, состоящей из 137,4 кг IPAC и 183,3 кг IPA при 75-85⁰C. После ~~полного~~ растворения дироксимеля fumarата смесь охлаждали до 0-5⁰C в течение 8 часов. Затем полученную взвесь дироксимеля fumarата подвергали мокрому помолу путем рециркуляции взвеси через смеситель ИКА с высоким сдвигом типа DR-2000-10, работающий при 2600-4200 rpm (значения сдвига в пределах 30000-50000 с⁻¹). Рециркуляцию останавливали после 23 оборотов объема, после чего измерение в процессе показывало, что медианный размер частиц уменьшился до $D_{50} = 43$ микрон. В качестве промывки линии добавляли 45,8 кг смеси IPA/IPAC (6:4 об./об.). Объединенные промывку линии и содержимое реактора перемешивали при 0-5⁰C в течение 1 часа, затем проводили созревание при следующих условиях: нагрев до 43⁰C за 2 часа, выдерживание при 43⁰C в течение 2 ч, охлаждение до 2⁰C за 3-5 ч и перемешивание в течение еще 2 часов при 0-5⁰C. Продукт отфильтровывали, промывали 45,8 кг смеси IPA/IPAC (6:4 об./об.) и сушили под вакуумом при 35-45⁰C в течение 20-28 ч с получением 50,2 кг продукта дироксимеля fumarата мокрого помола со следующим распределением частиц по размерам: $D_{10} = 40$ мкм, $D_{50} = 92$ мкм и $D_{90} = 173$ мкм.

При сравнении размеров частиц и распределения частиц по размерам (PSD) сравнительных

частиц диросимеля фумарата сухого помола в примере 1 видно, что D_{10} (значения 16-18 мкм) ниже для сравнительных частиц примера 1 по сравнению с более высоким D_{10} (значения 40 мкм) для полученных мокрым помолом и созревших частиц этого примера. Кроме того, диапазон выше для сравнительных частиц примера 1 (значения 2,9-3,4) по сравнению с более низким диапазоном (значение 1,4) для полученных мокрым помолом и созревших частиц этого примера. Таким образом, ожидается, что полученные мокрым помолом и созревшие частицы будут обладать лучшими свойствами формирования таблеток, чем частицы сухого помола.

Пример 7. Сравнительные характеристики растворения

Полученные порошковые смеси уплотняли в минитаблетки с использованием двухстороннего таблеточного пресса (Fette Compacting GmbH, Германия), оснащенного многоканальным инструментом (Natoli Engineering Company, США). Минитаблетки обеспыливали и пропускали через металлодетектор. Готовые минитаблетки хранили в контейнерах и герметичный контейнер использовали для нанесения покрытия. Для нанесения энтерального покрытия раствор для покрытия готовили из двух отдельных компонентов: раствор полимера покрытия, Eudragit, с пластификатором, триэтилцитратом (ТЕС) готовили примерно в половине смеси 60:40 изопропиловый спирт (ИПА)/вода. Тальк и коллоидный диоксид кремния суспендировали в оставшейся половине смеси 60:40 изопропиловый спирт (ИПА)/вода. Два компонента раствора смешивали вместе для получения суспензии энтерального покрытия. По завершении фазы предварительного нагрева на ядро таблетки наносили энтеральное покрытие на основе растворителя для достижения теоретического увеличения массы на 15% по отношению к массе ядра. ИПА и воду удаляли в процессе нанесения пленочного покрытия. Нанесение энтерального покрытия проводили для контроля высвобождения АФИ в желудочно-кишечном тракте.

Покрытые минитаблетки (33 таблетки) инкапсулировали в капсулу размера 0. Капсулу вставляли в погружной зонд, в каждый сосуд добавляли по 750 мл дегазированной среды на основе 0,1 М HCl, которые затем нагревали до $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ для тестирования растворения на кислотной стадии. Через два часа в каждый сосуд для растворения добавляли еще 200 мл предварительно нагретого 0,2 М трехосновного фосфата натрия для тестирования растворения на буферной стадии. Для анализа растворения использовали ВЭЖХ (Waters Corp, США).

Сравнение профилей растворения для таблеток, изготовленных с использованием частиц диросимеля фумарата, полученных из партий сухого помола в молотковой мельнице, и полученной мокрым помолом и созревшей партии представлено на **фигуре 6**.

Левая крайняя отмеченная красными ромбами кривая (мокрый помол) и отмеченные синими ромбами, квадратами и треугольниками кривые (сухой помол) демонстрируют сопоставимый характер растворения на кислой стадии (0-120 мин). Однако растворение (120-200 мин) происходит гораздо быстрее для таблеток, изготовленных из партий АФИ мокрого помола, по сравнению со всеми партиями сухого помола. Это указывает на то, что частицы АФИ мокрого помола обладают лучшей характеристикой растворения при использовании в лекарственном продукте. Такой характер быстрого растворения можно объяснить равномерным распределением частиц по размерам, гладкой поверхностью и равномерным покрытием.

Таблица 4. Свойства частиц партий частиц диросимеля фумарата, тестированных в примере 7

Партия DP	1310000447	1310000448	1310000449	1310000463
Процесс помола АФИ	Сухой помол	Сухой помол	Сухой помол	Мокрый помол
Партия АФИ	8005663000	8005685000	8005684000	21600Т0003
D10 PSD (мкм)	17	17	18	40,7
D50 PSD (мкм)	91	91	98	96,1
PSD D90 (мкм)	255	270	279	205
PSD диапазон	2,62	2,78	2,66	1,71

Как показано на крайней левой кривой на фигуре 6, частицы диросимеля фумарата мокрого помола показали более 50% растворения на 130 минутах, более 70% растворения на 140 минутах, более 90% растворения на 150 минутах и почти 100% растворения к 160 минутам.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Заявляется:

1. Частицы диноксимеля фумарата, имеющие диапазон от 1,1 до 2,5, D_{10} 20-50 мкм, D_{50} 70-130 мкм и D_{90} 150-250 мкм.
2. Частицы диноксимеля фумарата по п. 1, при этом диапазон составляет от 1,2 до 2,0.
3. Частицы диноксимеля фумарата по п. 1, при этом диапазон составляет от 1,3 до 1,8.
4. Частицы диноксимеля фумарата по любому из пп. 1-3, имеющие D_{10} 30-45 мкм, D_{50} 80-120 мкм и D_{90} 155-230 мкм.
5. Частицы диноксимеля фумарата по любому из пп. 1-3, имеющие D_{10} 36-42 мкм, D_{50} 88-113 мкм и D_{90} 160-225 мкм.
6. Частицы диноксимеля фумарата по любому из пп. 1-5, имеющие коэффициент функции текучести от 4 до 20.
7. Частицы диноксимеля фумарата по любому из пп. 1-5, имеющие когезию от 150 до 250 Паскалей (Па).
8. Смесь, содержащая частицы диноксимеля фумарата по любому из пп. 1-5 и одно или несколько из добавок, наполнителей и/или вспомогательных веществ, и при этом смесь имеет коэффициент функции текучести от 15 до 40.
9. Смесь, содержащая частицы диноксимеля фумарата по любому из пп. 1-5 и одно или несколько из добавок, наполнителей и/или вспомогательных веществ, и при этом смесь имеет коэффициент функции текучести от 17 до 37.
10. Смесь по п. 8 или п. 9, при этом смесь содержит от 60 до 92,5 масс. % частиц диноксимеля фумарата от общей массы порошковой смеси.
11. Смесь по любому из пп. 8-10, при этом добавки, наполнители или вспомогательные вещества представляют собой микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.
12. Таблетка, содержащая частицы диноксимеля фумарата по любому из пп. 1-7 или порошковую смесь по любому из пп. 8-11.
13. Способ получения частиц диноксимеля фумарата, подходящих для применения в таблетках с высокой загрузкой, включающий
подвергание взвеси предварительно измельченных частиц диноксимеля фумарата в растворителе взвеси стадии мокрого помола с получением измельченных частиц диноксимеля фумарата и
подвергание измельченных частиц диноксимеля фумарата стадии созревания в растворителе для созревания с получением частиц диноксимеля фумарата.

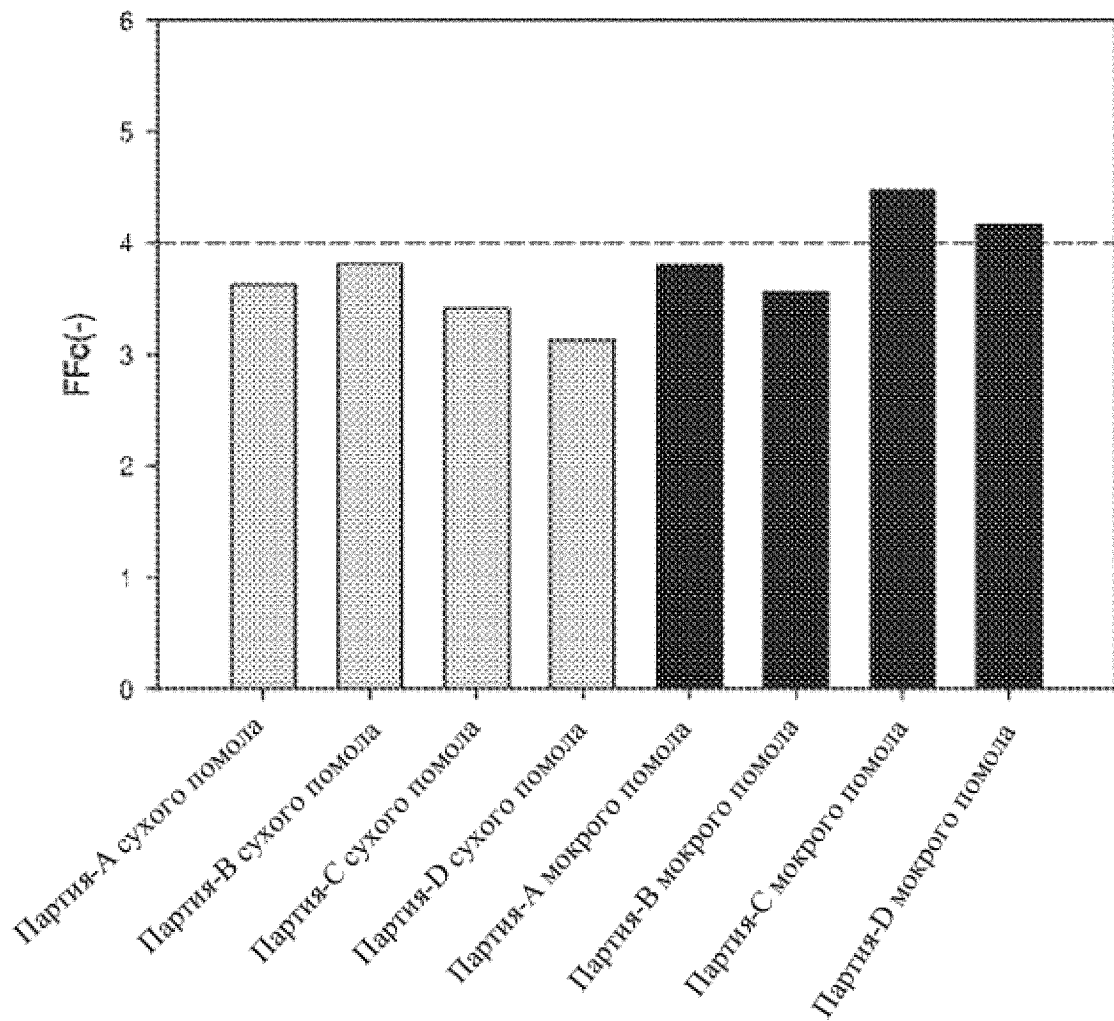
14. Способ по п. 13, в котором предварительно измельченные частицы диоксиде фумарата практически нерастворимы в растворителе взвеси при температуре, при которой измельчают предварительно измельченные частицы диоксиде.
15. Способ по п. 13 или п. 14, в котором мокрый помол включает подвергание взвеси предварительно измельченных частиц диоксиде фумарата в растворителе взвеси перемешиванию при сдвиге от 11500 с^{-1} до 160000 с^{-1} при скорости перемешивания от 600 до 1500 оборотов в минуту (RPM).
16. Способ по п. 15, в котором стадия мокрого помола включает подвергание взвеси предварительно измельченных частиц диоксиде фумарата в растворителе взвеси перемешиванию при сдвиге от 11500 с^{-1} до 25000 с^{-1} при скорости перемешивания от 1000 до 1300 оборотов в минуту (RPM).
17. Способ по любому из пп. 13-16, в котором растворитель взвеси представляет собой изопропилацетат.
18. Способ по любому из пп. 13-17, в котором стадию мокрого помола выполняют при температуре от 0°C до 20°C .
19. Способ по любому из пп. 13-18, в котором стадию мокрого помола продолжают до тех пор, пока частицы диоксиде фумарата мокрого помола не достигнут D_{50} 35-70 мкм.
20. Способ по любому из пп. 13-18, в котором стадию мокрого помола продолжают до тех пор, пока частицы диоксиде фумарата мокрого помола не достигнут D_{50} 35-60 мкм.
21. Способ по любому из пп. 13-20, в котором стадия созревания включает нагревание частиц диоксиде фумарата мокрого помола в растворителе для созревания, в котором частицы диоксиде фумарата мокрого помола частично растворимы, при температуре, при которой частицы диоксиде фумарата мокрого помола созревают.
22. Способ по п. 21, в котором растворитель для созревания представляет собой изопропилацетат.
23. Способ по любому из пп. 13-22, в котором температура, при которой частицы диоксиде фумарата мокрого помола созревают, составляет от 38°C до 50°C .
24. Способ по любому из пп. 13-22, в котором температура, при которой частицы диоксиде фумарата мокрого помола созревают, составляет от 40°C до 48°C .
25. Способ по любому из пп. 13-24, в котором стадию созревания продолжают до тех пор, пока созревшие частицы диоксиде фумарата не достигнут D_{50} 70-130 мкм.
26. Способ по любому из пп. 13-25, в котором стадию созревания выполняют в течение

- \
- 2-10 часов.
27. Способ по любому из пп. 13-26, в котором предварительно измельченный диоксимеля фумарат перекристаллизовывают перед стадией мокрого помола.
 28. Способ по любому из пп. 13-27, дополнительно включающий стадию охлаждения после стадии созревания.
 29. Способ по п. 28, в котором температура стадии охлаждения составляет от -10°C до 10°C
 30. Частицы диоксимеля фумарата, полученные способом по любому из пп. 13-29.

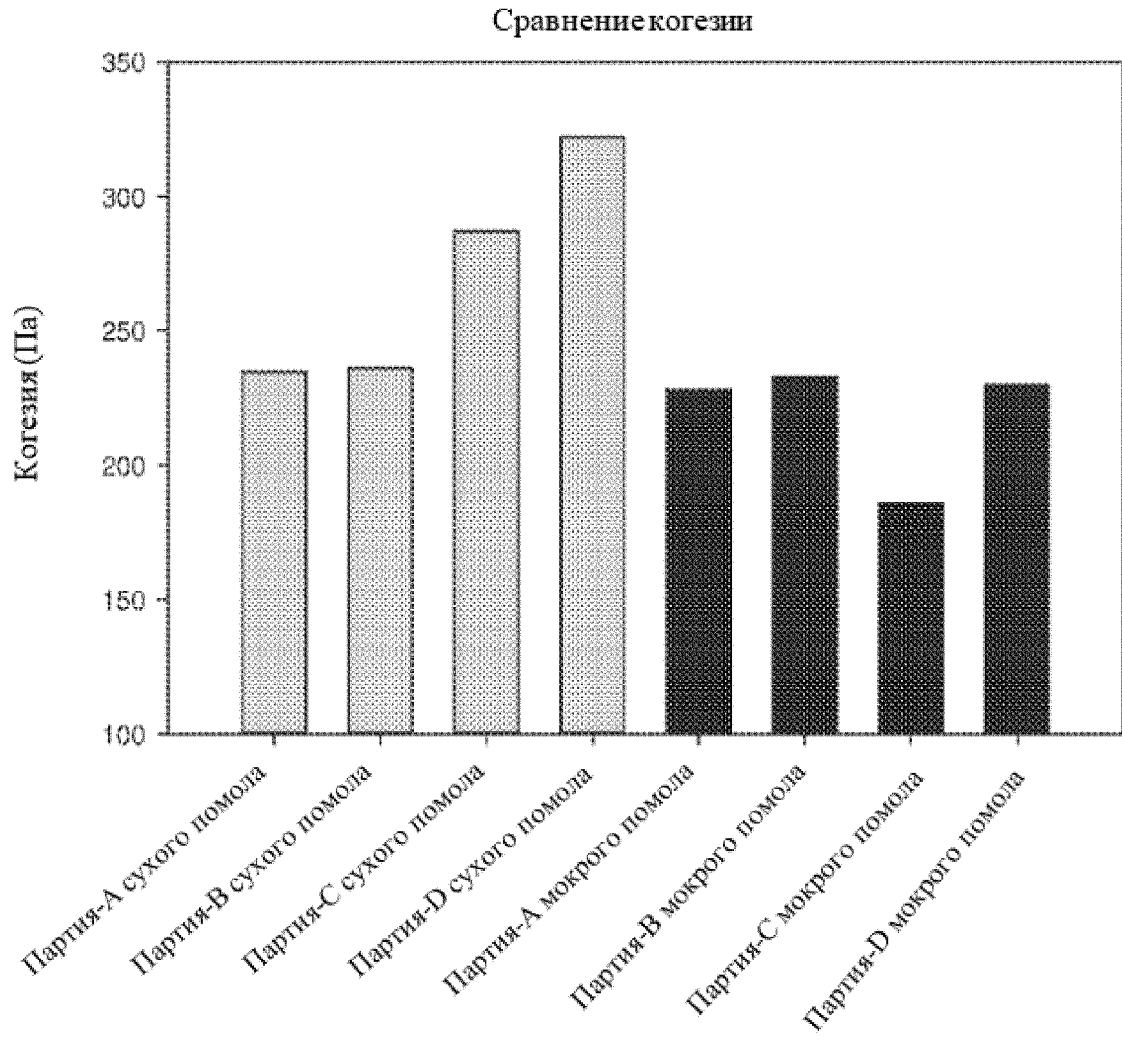


ФИГ. 1

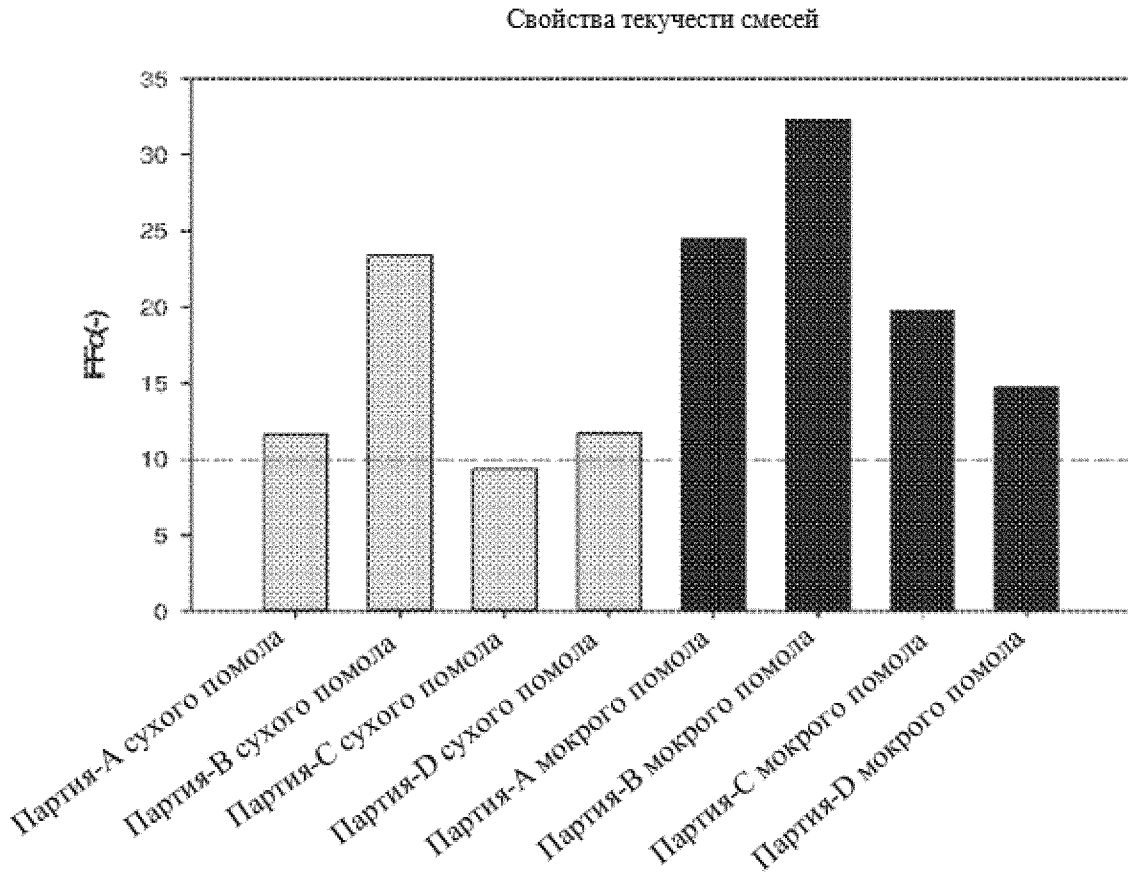
Свойства текучести АФИ



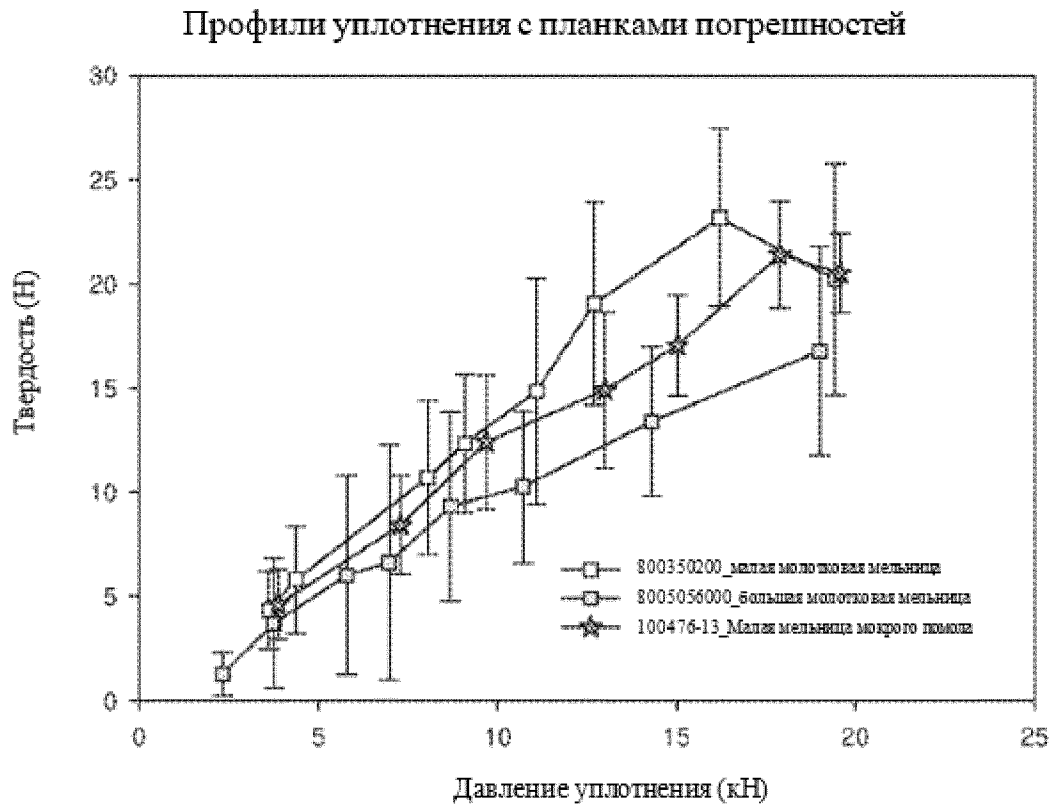
ФИГ. 2



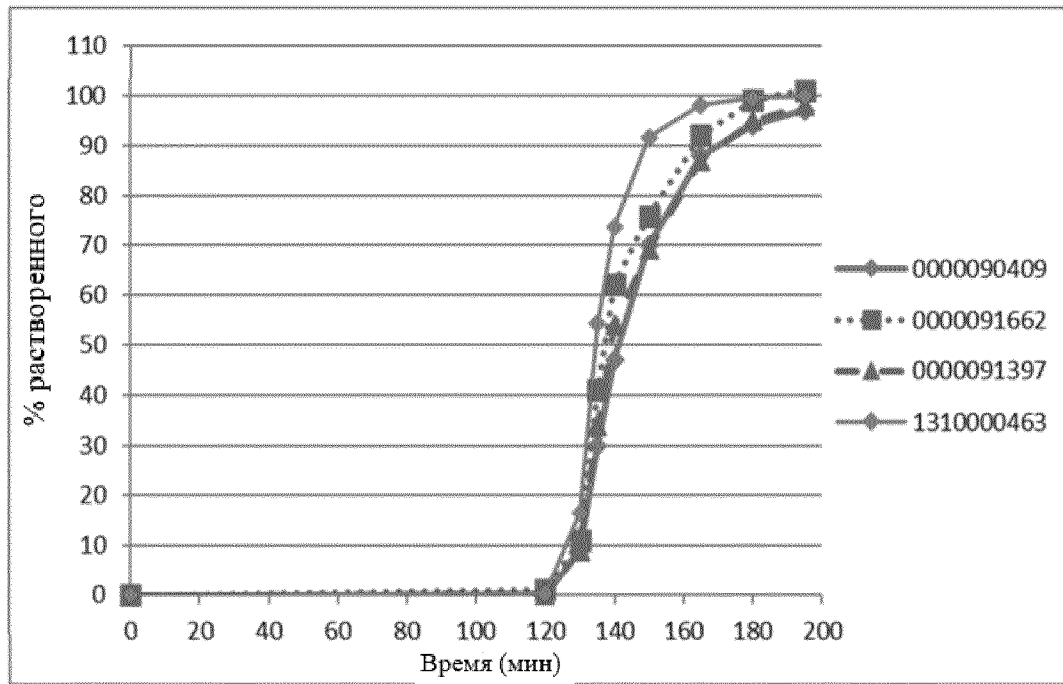
ФИГ. 3



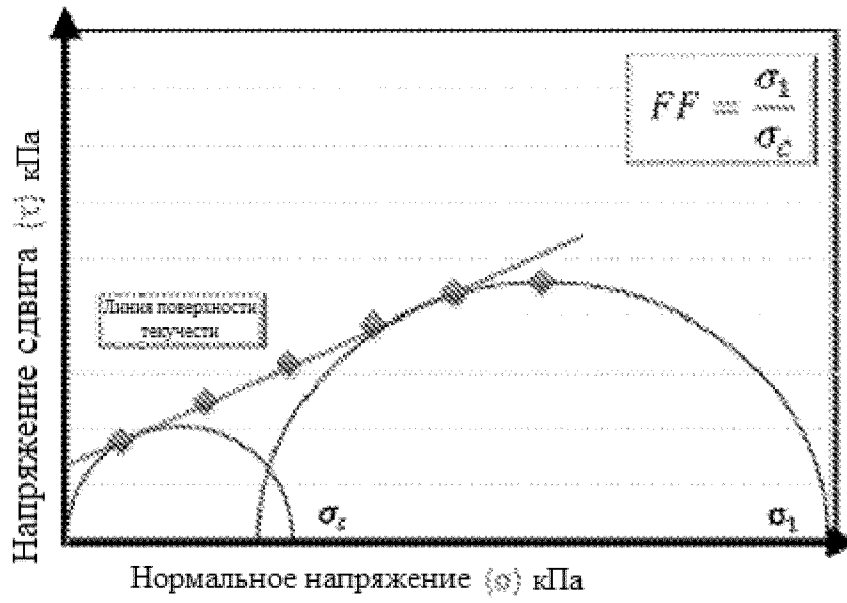
ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6



ФИГ. 7