



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119969** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)  
**A61K 31/56** (2006.01)  
A61P 1/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2016 03351</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Госслін Майкл А. (US),</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>05.09.2014</b>		<b>Лай Цзінь-Ван (US),</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.09.2019</b>		<b>Венкатеш Гопі М. (US)</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/874,450</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>АДЕЙР ФАРМАСУТИКАЛЗ, ІНК.,</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>06.09.2013</b>		<b>1200 Lenox Drive, Lawrenceville, NJ 08648,</b>
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30</b>
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>24.06.2016, Бюл.№ 12</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>US 2011/0091411 A1, 07.04.2011</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.09.2019, Бюл.№ 17</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2014/054203, 05.09.2014</b>		

**(54) КОМПОЗИЦІЇ ТАБЛЕТОК, ЩО РОЗПАДАЮТЬСЯ ПЕРОРАЛЬНО, ЯКІ МІСТЯТЬ КОРТИКОСТЕРОЇДИ, ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕОЗИНОФІЛЬНОГО ЕЗОФАГІТУ**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується фармацевтичної композиції у формі таблетки, яка розпадається перорально, що містить:

а) кортикостероїд місцевої дії або фармацевтично прийнятну сіль, сольват, естер або поліморфну модифікацію, що адсорбуються на фармацевтично прийнятному носії; та

б) мікрогранули, які швидко диспергуються, що містять альдит або сахарид, або їх суміш і щонайменше один розпушувач,

де вищевказаний кортикостероїд або фармацевтично прийнятна сіль, сольват, естер або поліморфна модифікація - в кількості приблизно 5 % або менше від маси композиції,

де вищевказаний кортикостероїд вибраний з групи, що складається з будезоніду, флутиказону, флунізоліду, ціклесоніду, мометазону, беклометазону та,

де фармацевтично прийнятний носій вибраний з групи, що складається з мікрокристалічної целюлози, силікатованої мікрокристалічної целюлози, прежелатинізованого крохмалю, кукурудзяного крохмалю, колоїдного діоксиду кремнію або аморфного силікату магнію алюмінію.

UA 119969 C2



Перехресне посилання на родинні заявки

У цій заявці заявляється пріоритет згідно з кодексом США, розділ 35, § 119 (е) за попередньою заявкою на патент США № 61/874450, зареєстрованою 6 вересня 2013 року, опис якої включено в даний документ в повному обсязі для будь-яких цілей шляхом посилання.

5      Галузь винаходу

Винахід відноситься до композицій, що вводяться перорально, що містять низькі дози місцево діючих кортикостероїдів, які ефективні для лікування патологічних станів, пов'язаних із запаленням стравоходу.

Рівень техніки

10      Захворювання, пов'язані з запаленням стравоходу, такі як еозинофільний езофагіт (ЕоЕ), які характеризуються високими рівнями еозинофілів в стравоході, а також осередковою базальною гіперплазією, все частіше діагностуються у дітей і дорослих. Багато аспектів цього захворювання залишаються нез'ясованими, в тому числі етіологія, природний хід розвитку і оптимальне лікування. ЕоЕ вражає всі вікові групи, але найбільш часто людей у віці від 20 до 50 років. Симптоми ЕоЕ часто схожі на симптоми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) і включають блювоту, дисфагію, біль і затримку їжі. Неправильна постановка діагнозу ГЕРХ, що зазвичай зустрічається замість ЕоЕ, часто призводить до затримки лікування пацієнтів з ЕоЕ. На даний момент не існує затверджених протизапальних лікарських препаратів, що вводяться місцево, для лікування патологічних станів, пов'язаних із запаленням верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, зокрема запальних патологічних станів стравоходу, тобто ЕоЕ. Для цього захворювання характерні біль, утруднене ковтання і схильність пацієнтів до затримки їжі і інших ускладнень. Хоча системне лікування такими кортикостероїдами, як преднізолон, є ефективним, вони мають значну побічну дію, таку як пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (НРА), що відображається в рівнях кортизолу в слині, загальне пригнічення імунної функції, і, зокрема у дітей, неприємні побічні ефекти при довготривалому системному застосуванні включають затримку росту, що може призвести до зменшення росту дорослої людини.

Протилежно до цього, способи лікування ЕоЕ включають введення двічі на день стероїдних лікарських препаратів за допомогою дозуючого інгалятора (ДІ) на задню частину горла так, щоб вони практично не вдихалися, і вказівка для пацієнта тримати рота закритим при видиху і ковтанні, і прополоскати рот безпосередньо після введення, і не ковтати їжу або воду протягом двох годин після введення. Полоскання рекомендують, так як залишкові кількості лікарської речовини в роті і горлі можуть призвести до інфекційного кандидозу, а ковтання протипоказано, так як воно може змити лікарський препарат зі стравоходу. В іншому дослідженні 50 % пацієнтів, яких лікували флутиказону пропіонатом (ФП), продемонстрували гістологічну ремісію в порівнянні з 9 % пацієнтів, які отримували плацебо ( $P = 0,047$ ). ФП зменшував рівень еозинофілів в слизовій оболонці стравоходу з більш вираженим ефектом для індивідів, які не мають алергії. Однак, ця терапія особливо складна для дітей молодшого віку і людей із затримкою в розвитку, які навряд чи зможуть ефективно застосовувати даний спосіб «видиху і ковтання».

В іншому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, виконаному для оцінки ефективності в'язкого розчину 1 мг будезоніду (вміст контейнера масою 0,5 мг розчиняють разом із вмістом п'яти пакетів сукралози по 1 г в 10-15 мл рідини), який вводять перорально двічі на день, в порівнянні з плацебо у підлітків і дорослих пацієнтів з активною формою ЕоЕ протягом 15 днів, активність захворювання до лікування і після лікування оцінювали клінічно, ендоскопічно і гістологічно. Первинною кінцевою точкою було зменшення середньої кількості еозинофілів в епітелії стравоходу (кількість в полі зору під великим збільшенням - кількість еозинофілів в стравоході). 15-денний курс лікування будезонідом добре переноситься і є високоефективним для отримання гістологічної і клінічної ремісії у підлітків і дорослих пацієнтів з активною формою ЕоЕ. Після 15-денного курсу лікування значно зменшувалася кількість еозинофілів в епітелії стравоходу пацієнтів, які отримують будезонід (від 68,2 до 5,5 еозинофілів в полі зору під великим збільшенням;  $P < 0,0001$ ); але не в групі, яка отримує плацебо (від 62,3 до 56,5 еозинофілів в полі зору під великим збільшенням;  $P = 0,48$ ). Показники дисфагії значно зменшувалися серед пацієнтів, які отримують будезонід, в порівнянні з пацієнтами, які отримують плацебо (5,61 порівняно з 2,22;  $P < 0,0001$ ). На підставі ендоскопічного дослідження встановлено, що у пацієнтів, які отримують будезонід, зменшені білі ексудати і червоні борозенки. Ця лікарська форма не була затверджена Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) для комерційного застосування, і пероральне введення буде невідповідним і ймовірно призведе до неузгоджених результатів.

Коли необхідні тверді пероральні лікарські форми з вмістом лікарської речовини  $\leq 5\%$  за масою, лікарську речовину або тонко подрібнюють і змішують зі щонайменше одним допоміжним носієм, або гранулюють в грануляторі з киплячим шаром або з великим зусиллям зсуву зазвичай шляхом розпилення розчину лікарської речовини, щоб досягти

5 однорідності/гомогенності суміші, а отже однорідності складу готових одиниць дозування згідно з нормативними вимогами (FDA's Draft Guidance for Industry "Powder blend and finished dosage units - stratified in-process dosage unit sampling and assessment" October 2003). Багато тонкоподрібнених лікарських речовин мають тенденцію сегрегувати і утворювати більші частки в суміші, щоб зменшити власну поверхневу енергію, сегрегація та агломерація, що виникають,

10 можуть бути причиною виникнення проблем неоднорідності/негомогенності суміші, які необхідно вирішувати в першу чергу. Сегрегацію та агломерацію в сумішах, що містять низькі дози дуже погано розчинних у воді лікарських речовин, необхідно усувати не тільки в процесі змішування порошку, але й до отримання готових лікарських форм, капсул або таблеток, щоб отримати і підтримувати необхідну однорідність/гомогенність суміші і/або усунути великі відмінності при

15 розчиненні. Сегрегація частинок лікарської речовини, особливо в сумішах для прямого пресування, залежить від обладнання і матеріалу. Таким чином, дуже складною є задача отримання прийнятної гомогенності суміші для прямого пресування, що містить низьку дозу лікарської речовини і придатні фармацевтично прийнятні допоміжні речовини (тобто при вмісті лікарської речовини в суміші  $<5\%$  за масою), і підтримки гомогенності суміші до отримання

20 готових лікарських форм (наприклад, таблеток або капсул) [McGinity JW et al. Dissolution and uniformity properties of ordered mixes of micronized griseofulvin and a directly compressible excipient. Drug Development and Industrial Pharmacy 1985; 11 (4): 891-900; Yalkowsky SH and Bolton S. Particle size and content uniformity, Pharmaceutical Research. 1990; 7 (9): 962- 966; Ahmad H. and Shah N. Formulation of low dose medicines -Theory and Practice, Amer. Pharm. Rev. 2000; 3 (3): 1-5; Mahmoudi ZN et al. The influence of filler in blend uniformity of micronized drugs. Contributed poster, AAPS Annual Meeting (USA) 2010 року; Mahmoudi ZN et al. Effect of drug particle size on blend segregation and content uniformity. Contributed poster, AAPS Annual Meeting (USA) 2011].

У WO 2011041509 описано отримання фармацевтичної композиції, що вводиться

30 перорально, яка містить кортикостероїд місцевої дії в кількості менш ніж 20 мг. Хоча відсутня конкретна інформація про те, як досягти прийнятної однорідності суміші, в демонстраційному прикладі про суміш для пресування, що містить тільки  $4\%$  за масою флутиказону пропіонату, яка буде обумовлювати досягнення прийнятної однорідності складу ТРП, та обставина, що флутиказон гранулюється разом із придатними допоміжними речовинами для гранулювання,

35 такими як мікрогранули, що швидко диспергуються, що містять маніт і кросповідон, свідчить про те, що грануляція флутиказону виконана з метою досягнення прийнятної однорідності складу готових таблеток. Однак тонкоподрібнені частки місцево діючих кортикостероїдів можуть бути присутніми в агломерованих гранулах, і таким чином можуть не бути легкодоступними для запаленої тканини, ураженої ЕоЕ, при пероральному введенні для швидкого викликання ремісії

40 ЕоЕ.

Отже, існує потреба в композиціях, що містять низькі дози кортикостероїдів, які мають прийнятну однорідність/гомогенність суміші, при перемішуванні кортикостероїда місцевої дії з придатними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, такими як носій (тобто при вмісті лікарської речовини в суміші  $<5\%$ , особливо  $<3\%$  за масою) і зберігають гомогенність суміші до отримання готових дозованих лікарських форм (наприклад, таблеток або капсул), які

45 не тільки виявляють високу однорідність складу, а й придатні для перорального введення пацієнтам, надаючи при цьому місцеве (а не системне) лікування запалення верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, зокрема еозинофільного езофагіту (ЕоЕ), так як тонкоподрібнені частки місцево діючих кортикостероїдів, значною мірою адсорбовані на поверхні носія, здатні

50 викликати швидку ремісію ЕоЕ.

Стислий опис винаходу

Даний винахід відноситься до твердих пероральних фармацевтичних композицій, що містять низьку дозу кортикостероїда місцевої дії і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій для адсорбції лікарської речовини, причому кількість лікарської речовини

55 становить менш ніж приблизно  $5\%$  (маса лікарської речовини/маса композиції), зокрема менш ніж  $3\%$  за масою, а композиція не має значної системної глюкокортикоїдної або мінералокортикоїдної активності після перорального введення людям. Суміш кортикостероїда з носієм має високу однорідність/гомогенність лікарської речовини в суміші, що перетворюється на однорідність складу готових таблеток.

Композиція винаходу, яка може бути розроблена у вигляді таблетки, яка розпадається перорально (далі ТРП), що розпадається протягом 30 секунд при тестуванні з використанням випробування на розпаданні згідно зі статтею <701> фармакопеї США і/або розпадається протягом 60 секунд при розміщенні в ротову порожнину людини.

Даний винахід також відноситься до способу виготовлення ніzkodозірованих фармацевтичних композицій, що включає адсорбцію кортикостероїда місцевої дії, необов'язково тонкоподрібненого, на щонайменше одному фармацевтично прийнятному носії, такому як силікатована мікрокристалічна целюлоза, шляхом змішування протягом досить тривалого часу і проходження через десегрегуючий/подрібнюючий млин щонайменше один раз до перемішування з іншими фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, а потім виготовлення з отриманої суміші придатних дозованих лікарських форм, наприклад, таблеток.

Даний винахід описує спосіб отримання фармацевтичних композицій, що містять низькі дози дуже погано розчинних у воді тонкоподрібнених лікарських речовин і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, які необхідно перемішувати протягом досить тривалого часу з використанням відповідного змішувача і млина тонкого помелу, що дозволяє усунути сегрегацію-агломерацію частинок лікарської речовини в суміші не лише в процесі перемішування порошку, але також до отримання готових лікарських форм, капсул або таблеток, щоб досягти і підтримувати бажану високу однорідність/гомогенність суміші і/або досягти високої однорідності складу готових одиниць дозування, а також усунути великі відмінності при розчиненні.

Композиції за даним винаходом придатні для лікування різних патологічних станів, в тому числі запальних патологічних станів шлунково-кишкового тракту. Таким чином, в даному винаході також запропоновано спосіб лікування запальних патологічних станів верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в індивіда, зокрема стравоходу (еозинофільний езофагіт), за допомогою місцевого введення з мінімальним системним всмоктуванням і супутньою побічною дією, пов'язаною з кортикостероїдами. Спосіб включає введення індивіду фармацевтичної композиції за даним винаходом, що містить частинки, необов'язково тонкоподрібнені, кортикостероїда місцевої дії, адсорбовані на силікатованій мікрокристалічній целюлозі, для лікування еозинофільного езофагіту. В альтернативному варіанті композиції за даним винаходом можуть містити водорозчинну або таку, що набухає у воді, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, таку як біогель або біоадгезивний полімер, які будуть посилювати біоадгезію кортикостероїда до запаленої слизової оболонки стравоходу.

Детальний опис фігури

Фіг. 1 ілюструє місця відбору проб у змішувачі для отримання репрезентативних зразків відповідно до проекту керівництва FDA [FDA's Draft Guidance for Industry "Powder blend and finished dosage units - stratified in-process dosage unit sampling and assessment" October 2003].

Детальний опис винаходу

Винахід відноситься до твердої фармацевтичної композиції, яка містить кортикостероїд в кількості менш ніж приблизно 5 % (маса лікарської речовини/маса композиції) і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій для адсорбції лікарської речовини, причому композиція не має значної системної глюкокортикоїдної або мінералокортикоїдної активності, а тверда фармацевтична композиція розпадається протягом 30 секунд при тестуванні з використанням випробування на розпад згідно зі статтею <701> фармакопеї США. Композиція розпадається протягом приблизно 60 секунд або менше при контакті зі слиною в ротовій порожнині суб'єкта або пацієнта, якому необхідна така композиція.

Тверда фармацевтична композиція за даним винаходом забезпечує запалені тканини верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, зокрема запалені тканини стравоходу, терапевтично ефективною кількістю місцевого кортикостероїду.

Як вище, так і далі по всьому опису винаходу, такі терміни, якщо не зазначено інше, вживають у такому значенні.

Термін «лікарська речовина», «активний» або «активний фармацевтичний інгредієнт», при використанні в даному документі, включає фармацевтично прийнятний і кортикостероїд місцевої дії, фармацевтично прийнятні солі, естери, сольвати (в тому числі гідрати), поліморфні модифікації, стереоізомери і/або проліки та їх суміші. Термін «сіль» відноситься до продукту, який утворюється за реакцією придатної неорганічної або органічної кислоти з лікарською речовиною в формі «вільної основи». Придатні кислоти включають ті, які володіють достатньою кислотністю для утворення стабільної солі, наприклад, кислоти з низькою токсичністю, що утворюють солі, затверджені для вживання людьми і тваринами. Необмежуючі приклади кислот, які можна використовувати для отримання солей перорально активної лікарської речовини,

включають неорганічні кислоти, наприклад:  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Необмежуючі приклади органічних кислот включають алкілсульфонові кислоти і пропіонову кислоту.

Терміни «таблетка, що перорально розпадається», «таблетка, що перорально диспергується» або «ТРП» відносяться до твердої лікарської форми за даним винаходом, яка швидко розпадається в ротовій порожнині пацієнта після прийому без розжовування. Швидкість перорального розпаду може варіюватися, але вона значно вище, ніж швидкість перорального розпаду традиційних твердих лікарських форм або жувальних твердих лікарських форм (тобто таблеток або капсул), які передбачається ковтати безпосередньо після прийому.

Термін «приблизно», при використанні в даному документі по відношенню до чисельної величини, включає «точно». Наприклад, «приблизно 30 секунд» включає точно 30 секунд, а також величини, близькі до 30 секунд (наприклад, 25 секунд, 29 секунд, 31 секунда, 35 секунд тощо). Коли термін «приблизно» використовується по відношенню до інтервалу значень, термін «приблизно» відноситься як до мінімального, так і до максимального значення інтервалу (наприклад «приблизно 1-50 мкм» означає «від приблизно 1 мкм до приблизно 50 мкм»).

Термін «тісно пов'язаний», при використанні в даному документі для опису просторового розташування двох або більше компонентів композиції, відноситься до компонентів, які ретельно перемішані, як, наприклад, в сумішах, покриттях і матрицях.

Якщо не зазначено інше, всі процентні вмісти і співвідношення розраховані за масою. Якщо не зазначено інше, всі процентні вмісти і співвідношення розраховані, виходячи із загальної маси композиції.

Термін «відсутність значної системної глюкокортикоїдної або мінералокортикоїдної активності», при використанні в даному документі, стосується композицій на основі кортикостероїдів, які не мають загальної дії на організм шляхом всмоктування в кровотік, але мають місцеву дію за допомогою місцевого контакту з ураженою тканиною. Кортикостероїди, які мають високу системну глюкокортикоїдну активність при пероральному введенні, включають, наприклад, гідрокортизон, преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, бетаметазон тощо, або мінералокортикоїдну активність (наприклад, альдостерон). Кортикостероїди, які, як правило, мають системну глюкокортикоїдну або мінералокортикоїдну активність при пероральному введенні, також можуть використовуватися в розведених композиціях за даним винаходом, при цьому системне поглинання кортикостероїда зменшено або пригнічене.

Придатні місцево діючі кортикостероїди, які можна включати в фармацевтичну композицію за даним винаходом, охоплюють будезонід, флутиказон, флунізолід, циклесонід, мометазон, беклометазон, тісокортол і солі або естери або їх суміші.

У конкретному варіанті реалізації винаходу композиція за даним винаходом містить флутиказон. В інших варіантах реалізації винаходу композиція за даним винаходом містить будезонід. У деяких інших варіантах реалізації винаходу композиція за даним винаходом містить циклесонід. В одному варіанті реалізації винаходу кортикостероїд може бути в формі кристалів із середнім розміром частинок приблизно 100 мкм або менше, приблизно 75 мкм або менше, приблизно 50 мкм або менше, більш конкретно - приблизно 25 мкм або менше або приблизно 15 мкм або менше. У конкретному варіанті реалізації винаходу кортикостероїд подрібнювали так, щоб отримати частинки з середнім розміром менш ніж приблизно 10 мкм, менш ніж приблизно 8 мкм або менше, менш ніж приблизно 6 мкм або, зокрема менш ніж приблизно 4 мкм. В альтернативному варіанті такі кристали можуть мати середній розмір в субмікронному діапазоні (наприклад, середній розмір частинок <приблизно 1 мкм), тобто можуть бути в формі наночастинок (наприклад, середній розмір частинок знаходиться в інтервалі приблизно 1-100 нм).

В іншому варіанті реалізації винаходу кортикостероїд може бути присутнім в аморфній формі, наприклад, бути пов'язаним зі стабілізуючим агентом, який обмежує рекристалізацію лікарської речовини, наприклад, з полівінілпіролідом (ПВП), гідроксипропілметилцелюлозою (ГПМЦ), гідроксипропілцелюлозою, гідроксиетилцелюлозою, Soluplus®, Kollidon® VA64, лаурилсульфатом натрію, поверхнево-активними речовинами ряду Твінів, полімером Eudragit® EPO та їх сумішами.

Кількість кортикостероїда у фармацевтичній композиції за даним винаходом вибирають таким чином, щоб отримати максимальну терапевтичну користь від місцевого застосування, при цьому максимально зменшити побічну дію від системного всмоктування. У разі твердих фармацевтичних композицій за даним винаходом кількість кортикостероїда в композиції становить менш ніж приблизно 5 % мас. (маса лікарської речовини/маса композиції). В одному варіанті реалізації винаходу кількість кортикостероїда у фармацевтичній композиції становить менш ніж приблизно 4 %. В іншому варіанті реалізації винаходу вона становить менш ніж

приблизно 3 %. Ще в одному варіанті реалізації винаходу вона становить менш ніж приблизно 2 %, менш ніж приблизно 1,5 %, менш ніж приблизно 1 %, менш ніж приблизно 0,5 % за масою або менше. В одному варіанті реалізації винаходу кількість кортикостероїда у фармацевтичній композиції становить між приблизно 0,50 мг і приблизно 18 мг. Ще в одному варіанті реалізації винаходу кількість кортикостероїда у фармацевтичній композиції становить між приблизно 0,75 мг і приблизно 12 мг. Ще в одному варіанті реалізації винаходу кількість кортикостероїда у фармацевтичній композиції становить між приблизно 1,5 мг і приблизно 9 мг. В інших варіантах реалізації винаходу кількість кортикостероїда становить приблизно 0,01 мг, приблизно 0,05 мг, приблизно 0,1 мг, приблизно 0,15 мг, приблизно 0,1 мг, приблизно 0,2 мг, приблизно 0,25 мг, приблизно 0,3 мг, приблизно 0,35 мг, приблизно 0,4 мг, приблизно 0,45 мг, приблизно 0,5 мг, приблизно 0,6 мг, приблизно 0,7 мг, приблизно 0,75 мг, приблизно 0,8 мг, приблизно 1 мг, приблизно 1,5 мг, приблизно 2 мг, приблизно 3 мг, приблизно 4 мг, приблизно 4,5 мг, приблизно 5 мг, приблизно 6 мг, приблизно 7 мг, приблизно 8 мг, приблизно 9 мг, приблизно 10 мг, приблизно 12 мг, приблизно 18 мг, включаючи всі можливі інтервали і підінтервали між цими значеннями.

У варіанті реалізації винаходу композиція, що швидко розпадається, за даним винаходом, може містити фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, які набухають, розчиняються або іншим способом полегшують розпадання композиції ТРП з утворенням однорідної в'язкої суспензії, що містить тонкоподрібнені частки кортикостероїда, яка покриває запалену слизову стравоводу для лікування еозинофільного езофагіту. У деяких варіантах реалізації даного винаходу загальна маса лікарської форми знаходиться в інтервалі від 300 до 900 мг, щоб включити максимально можливу кількість мікрогранул, які швидко диспергуються, що містять щонайменше один альдит в поєднанні зі щонайменше одним розпушувачем, для максимального покриття поверхні, ураженої еозинофільним езофагітом, тонкоподрібненим кортикостероїдом. В іншому варіанті реалізації винаходу мікрогранули, які швидко диспергуються, містять щонайменше один розпушувач в поєднанні з альдитом і/або сахаридом. Кількість альдиту і/або сахариду в гранулах, які швидко диспергуються, змінюється в інтервалі приблизно 99 % -90 % або приблизно 95 % -90 % від загальної маси гранул, що містять розпушувач, включаючи всі інтервали і підінтервали між цими значеннями. В одному варіанті реалізації винаходу середній розмір частинок альдиту і/або сахариду становить приблизно 30 мкм або менше, наприклад: приблизно 1-30 мкм, приблизно 5-30 мкм, приблизно 5-25 мкм, приблизно 5-20 мкм, приблизно 5-15 мкм, приблизно 5-10 мкм, приблизно 10-30 мкм, приблизно 10-25 мкм, приблизно 10-20 мкм, приблизно 10-15 мкм, приблизно 15-30 мкм, приблизно 15-25 мкм, приблизно 15-20 мкм, приблизно 20-30 мкм, приблизно 20-25 мкм або приблизно 25-30 мкм.

В одному варіанті реалізації винаходу лікарська форма має загальну масу 300 мг і містить приблизно 0,05 мг (0,16 %), приблизно 0,75 мг (0,25 % мас.), приблизно 1,5 мг (0,5 % мас.), приблизно 3 мг (1 % мас.), приблизно 4,5 мг (1,5 %), приблизно 6 мг (2 % мас.), приблизно 9 мг (3 % мас.), приблизно 12 мг (4 % мас.), приблизно 16 мг (5 %) кортикостероїда.

В іншому варіанті реалізації винаходу лікарська форма має загальну масу 600 мг і містить приблизно 0,75 мг (0,125 % мас.), приблизно 1,5 мг (0,25 % мас.), приблизно 3 мг (0,5 % мас.), приблизно 4,5 мг (0,75 %), приблизно 6 мг (0,1 % мас.), приблизно 9 мг (1,5 % мас.), приблизно 12 мг (2 % мас.), приблизно 18 мг (3 % мас.) кортикостероїда. В одному варіанті реалізації винаходу кортикостероїд місцевої дії являє собою флутиказону пропіонат, кількість якого у фармацевтичній композиції змінюється від приблизно 0,05 до приблизно 15 мг при вмісті лікарської речовини від приблизно 0,16 % до 5 % від маси композиції.

В іншому варіанті реалізації винаходу кількість флутиказону пропіонату в композиції змінюється від приблизно 0,75 до приблизно 4,5 мг при вмісті лікарської речовини від приблизно 0,25 % до 1,5 % від маси композиції.

В іншому варіанті реалізації винаходу кількість флутиказону пропіонату в композиції змінюється від приблизно 0,05 до приблизно 18 мг при вмісті лікарської речовини від приблизно 0,125 % до 5 % від маси композиції.

Фармацевтично прийнятний носій, який використовують в сумішах за даним винаходом, придатний для адсорбції лікарської речовини, він повинен мати властивості відмінного носія для сухих сумішей, забезпечуючи сипкість суміші і її здатність до обробки і запобігаючи сегрегації. Він може сприяти рівномірному розподілу кортикостероїду. Його вибирають з групи, що складається з мікрокристалічної целюлози, силікатованої мікрокристалічної целюлози, прежелатинізованого крохмалю, кукурудзяного крохмалю, колоїдного діоксиду кремнію, аморфного силікату алюмінію магнію (комерційно доступний під назвами VEEGUM<sup>™</sup> або NEUSILIN<sup>™</sup>). Переважно використовують силікатовану мікрокристалічну целюлозу, яка

складається з тісно пов'язаних частинок мікрокристалічної целюлози і колоїдного диоксиду кремнію (PROSOLV® СМКЦ: МКЦ 98 % і КДК 2 %). Використання цього інгредієнта в композиції винаходу покращує сипучість і характеристики змішування суміші на основі кортикостероїда; покращує однорідність/гомогенність суміші і фізичну стійкість складів при зберіганні до

5 заключного виготовлення готових лікарських форм, таких як таблетки або капсули, тобто також досягається усунення або зменшення потенційного розшарування і сегрегації мікрочастинок кортикостероїда. Присутність такого носія в суміші з активним інгредієнтом також забезпечує відтворюваність приготування композиції винаходу (зокрема для застосовуваної технології прямого таблетування). В одному варіанті реалізації винаходу описана суміш, яка містить

10 низьку дозу кортикостероїду і носій, яка демонструє високу однорідність суміші, низьку здатність до сегрегації і відмінну сипкість. Ця суміш, зокрема, придатна для приготування розведеної композиції, яка швидко розпадається, на основі кортикостероїда. В одному варіанті реалізації винаходу суміш містить флутиказону пропіонат, адсорбований на силікатованій мікрокристалічній целюлозі, і мікрогранули, що швидко диспергуються.

15 Швидкість розпаду композицій за даним винаходом в ротовій порожнині індивіда може становити приблизно 60 секунд або менше, приблизно 50 секунд або менше, приблизно 40 секунд або менше, приблизно 30 секунд або менше, приблизно 20 секунд або менше або приблизно 10 секунд або менше.

20 Швидкість розпаду твердих фармацевтичних композицій за даним винаходом, визначена з використанням випробування на розпаданні згідно зі статтею <701> фармакопеї США, становить приблизно 60 секунд або менше, приблизно 45 секунд або менше, приблизно 30 секунд або менше, приблизно 20 секунд або менше або приблизно 10 секунд або менше.

На додаток до кортикостероїдів і носія суміш для композицій або пероральних лікарських форм за даним винаходом може містити додаткові фармацевтично прийнятні інгредієнти, які

25 набухають, розчиняються або іншим способом сприяють розпаду. Такі інгредієнти можуть включати розпушувач, альдит, сахарид або їх суміш, водорозчинне полімерне сполучне, полімер, який утворює біогель, або біoadгезивний полімер, які можуть утримувати частинки кортикостероїда, закріплені на запаленій тканині стравоходу, довше, ніж за їх відсутності.

В одному варіанті реалізації у винаході запропонована тверда фармацевтична композиція,

30 що містить кортикостероїд і фармацевтично прийнятний полімер, який утворює біогель, який забезпечує більш тривале утримання кортикостероїда на запалених тканинах стравоходу. Інгредієнт, що має назву в даному документі «полімер, який утворює біогель» або «біoadгезивні полімер», є агентом, який сприяє прикріпленню кортикостероїда до біологічних поверхонь, особливо до запаленої слизової, за допомогою гелеутворення за фізіологічних умов шлунково-кишкового тракту, наприклад, при контакті з фізіологічними рідинами і/або при фізіологічних температурах, і включає, але не обмежуючись ними, представлені нижче полімери, що утворюють біогель.

Полімер, який утворює біогель, може являти собою термочутливий полімер. Придатні термочутливі полімери включають поліакріламід, такі як полі (N-ізопропілакріламід), а також

40 сополімери полі(ефір-естер), такі як полі (етилєнглїколь-(DL-молочна кислота-со-глїколева кислота)-етилєнглїколь). Такі термочутливі полімери можуть частково або повністю покривати запалені тканини стравоходу, при цьому частка (-и) кортикостероїда знаходиться поблизу або в тісному контакті із запаленими тканинами, таким чином покращуючи локальне зіткнення кортикостероїда з запаленими тканинами.

45 В одному варіанті реалізації винаходу композиція за даним винаходом включає біoadгезивний агент, такий як ліпід або полімер. Прикладами таких ліпідів є гліцерофосфоліпіди, такі як фосфатидилхолін, і діацилгліцероли, такі як гліцерілдіолеат. Приклади біoadгезивних полімерів включають хітозан, поліортоестери й сополімери, потрібні сополімери та їх суміші.

В іншому варіанті реалізації винаходу тверді фармацевтичні композиції за даним винаходом

50 включають адгезивний агент. Придатні адгезивні агенти включають комплекс сахарози з сульфатом алюмінію, хітозан і його похідні, такі як триметилхітозан, полівінілпіролідон, метилцеллюлозу, гідроксипропілцеллюлозу, поперечно зшиті сополімери акрилової кислоти, полівінілпіролідон, кополімер вінілпіролідону-полівинилацетата (наприклад, Kollidon® VA 64 виробництва BASF), Soluplus®, полі (етилєнглїколь 6000-вінілкапролактан-вінілацетат)

55 (13:57:30) (сополімер виробництва BASF), полівініловий спирт, поліетиленоксид, поліамід, альгінову кислоту і її солі, карагенан, ксантанову камедь, амонійметакрилатні сополімери, полімери CARBOPOL, мальтодекстрини, пектини, сукралозу та їх комбінації.

У деяких варіантах реалізації твердих фармацевтичних композицій за даним винаходом, кортикостероїд і адгезивний агент тісно пов'язані один з одним. В одному такому варіанті

60 реалізації тверда фармацевтична композиція містить кортикостероїд, який оточений адгезивним



агентом або інкапсульований в нього. В іншому такому варіанті реалізації тверда фармацевтична композиція містить кортикостероїд, розташований на поверхні адгезивного агента. В інших варіантах реалізації тверда фармацевтична композиція містить кортикостероїд, змішаний або гранульований з адгезивним агентом.

5 У деяких варіантах реалізації даного винаходу тверда фармацевтична композиція включає будь-яку тверду лікарську форму, яка швидко розпадається в роті з утворенням суспензії порошкоподібного кортикостероїда, який, як передбачається, покриває або прилипає до запаленої слизової стравоходу при ковтанні.

10 В одному варіанті реалізації винаходу композиція за даним винаходом знаходиться в формі ТРП. ТРП містить лікарську речовину в кількості менш ніж приблизно 5 % (маса лікарської речовини/маса композиції) і фармацевтично прийнятний носій, причому композиція не має значної системної глюкокортикоїдної або мінералокортикоїдної активності після перорального введення людям. Частинки лікарської речовини (наприклад, кортикостероїда, необов'язково покриті або необов'язково з'єднані з адгезивним агентом, як описано в даному документі)

15 об'єднані з мікрогранулами, які швидко диспергуються. Мікрогранули, що швидко диспергуються, містять альдит, сахарид або їх суміш і розпушувач або розпушувач в поєднанні з фармацевтично прийнятними добавками з багатофункціональною активністю (наприклад, прежелатинізований крохмаль, гідроксипропілцелюлозу і тому подібне).

20 Необмежений список розпушувачів, придатних для мікрогранул, які швидко диспергуються, включає кросповідон (поперечно зшитий ПВП), гліколят крохмалю натрію, поперечно зшиту натрій-карбоксиметилцелюлозу, силікат кальцію і гідроксипропілцелюлозу з низьким ступенем заміщення.

Кількість розпушувача в ТРП, як правило, знаходиться в інтервалі від приблизно 1 % до приблизно 10 % за масою.

25 Альдити є гідрогенізованими формами вуглеводів, в яких карбонільна група (тобто альдегідна або кето-група) була відновлена до первинної або вторинної гідроксильної групи. Необмежені приклади придатних альдитів для гранул, які швидко диспергуються, фармацевтичних композицій за даним винаходом включають, наприклад, арабіт, ізомальт, еритрит, гліцерин, лактит, маніт, сорбіт, ксиліт, мальтит та їх суміші. Термін «сахарид» є синонімом терміна «цукри» і включає моносахариди, такі як глюкоза, фруктоза, лактоза і рибоза, і дисахариди, такі як сахароза, лактоза, мальтоза, трегалоза і целобіоза. В одному варіанті реалізації винаходу необмежуючі приклади сахаридів, придатних для використання в композиціях за даним винаходом, включають, наприклад, лактозу, сахарозу, мальтозу та їх суміші. В іншому варіанті реалізації винаходу гранули, які швидко диспергуються, містять щонайменше один розпушувач в поєднанні з альдитом. В іншому варіанті реалізації винаходу

30 гранули, які швидко диспергуються, містять щонайменше один розпушувач в поєднанні з сахаридами. Ще в одному варіанті реалізації винаходу гранули, які містять розпушувач, складаються зі щонайменше одного розпушувача в поєднанні з альдитом і сахаридом.

40 Кількість альдита і/або сахариду в гранулах, які швидко диспергуються, змінюється в межах приблизно 99 % -90 % або приблизно 95 % -90 % від загальної маси гранул, що містять розпушувач, включаючи всі інтервали і підінтервали між цими значеннями.

Кількість альдита і/або сахариду в ТРП змінюється від приблизно 30 % до приблизно 70 % за масою.

45 В одному варіанті реалізації винаходу середній розмір частинок альдита і/або сахариду становить 30 мкм або менше, наприклад: приблизно 1-30 мкм, приблизно 5-30 мкм, приблизно 5-25 мкм, приблизно 5-20 мкм, приблизно 5-15 мкм, приблизно 5-10 мкм, приблизно 10-30 мкм, приблизно 10-25 мкм, приблизно 10-20 мкм, приблизно 10-15 мкм, приблизно 15-30 мкм, приблизно 15-25 мкм, приблизно 15-20 мкм, приблизно 20-30 мкм, приблизно 20-25 мкм або приблизно 25-30 мкм.

50 Відношення розпушувача до альдиту, сахариду або їх суміші в мікрогранулах, які швидко диспергуються, змінюється від приблизно 90/10 до приблизно 99/01, наприклад: приблизно 90/10, приблизно 91/9, приблизно 92/8, приблизно 93/7, приблизно 94/6, приблизно 95/5, приблизно 96/4, приблизно 97/3, приблизно 98/2, приблизно 99/1, включаючи всі значення, інтервали і підінтервали між цими значеннями.

55 Частинки кортикостероїда, як правило, адсорбуються на носії. Процес отримання включає багаторазове перемішування кортикостероїда і носія, щоб суміш адсорбувалася на носії. Кортикостероїд, як правило, тонко подрібнений (середній розмір частинок менш ніж 10 мкм) з наступних причин. По-перше, передбачається, що готова лікарська форма (така як ТРП) буде швидко розпадатися при контакті зі слиною в ротовій порожнині. Для досягнення цього

60 лікарська форма (ТРП) переважно повинна містити як мінімум 100 мг мікрогранул, які швидко

диспергуються, незалежно від дози кортикостероїду (наприклад, 0,1 мг, 1 мг, 10 мг або 20 мг). По-друге, для досягнення однорідності/гомогенності суміші і однорідності складу готових лікарських форм, гомогенний розподіл може бути досягнутий шляхом включення тонкоподрібнених частинок лікарської речовини в силікатовану мікрокристалічну целюлозу окремо або в поєднанні з мікрогранулами, які швидко диспергуються, шляхом щонайменше одноразового змішування або розмелювання, як описано в прикладах різних варіантів реалізації винаходу. Перший варіант включення лікарської речовини в силікатовану мікрокристалічну целюлозу буде значною мірою перешкоджати сегрегації мікрочастинок кортикостероїда при тимчасовому зберіганні до заключного виготовлення готових лікарських форм, капсул або таблеток, які демонструють високу однорідність складу і/або невеликі відмінності при розчиненні.

Гранули, які швидко диспергуються, або грануляти, можуть бути отримані, як описано в патентах США 2005/0232988 або 2003/0215500, шляхом грануляції розпушувача з альдитом і/або сахаридом із середнім розміром частинок не більш ніж приблизно 30 мкм. Грануляцію можна провести, наприклад, в грануляторі з великим зусиллям зсуву з приблизно 20-25 % води в якості гранулюючої рідини з використанням, якщо необхідно, вологого помелу і висушування, щоб отримати мікрогранули, які швидко диспергуються, із середнім розміром частинок не більш ніж приблизно 300 мкм (наприклад, приблизно 175-300 мкм). В альтернативному варіанті мікрогранули, які швидко диспергуються, можна отримати, як описано в патенті США 13/310632, шляхом грануляції альдита, сахариду або їх суміші і розпушувача в поєднанні з фармацевтично прийнятною добавкою з багатофункціональною активністю (наприклад, з крохмалем, гідроксипропілцелюлозою і тому подібним) на низькому рівні 0,5-3 % за масою в грануляторі з киплячим шаром.

Мікрогранули, які швидко диспергуються, присутні в ТРП, сприяють швидкому розпаду таблетки, коли її поміщають в ротову порожнину, створюючи однорідну суспензію, яка містить частинки кортикостероїда. Бажано включати достатню кількість мікрогранул, які швидко диспергуються, щоб ретельно покрити слизову стравоводу. Це створює проблему однорідності складу для таких низькодозованих ТРП (наприклад, ТРП масою 300 мг, що містять 12 мг або менше кортикостероїда). Як правило, цю проблему вирішують шляхом грануляції, яка включає розпорошення розведеного розчину кортикостероїда на шар порошку допоміжних речовин. Частинки лікарської речовини вбудовуються в гранули, а, отже, можуть бути недоступними для запаленої слизової, що призводить до поганої ефективності. Несподівано було помічено, що можливо не тільки досягти бажаної однорідності складу, але також збільшити ймовірність того, що частинки кортикостероїда будуть доступними для запаленої слизової, шляхом адсорбції тонкоподрібнених частинок кортикостероїда місцевої дії на фармацевтично прийнятному носії (такому як силікатована мікрокристалічна целюлоза) до змішування з мікрогранулами, які швидко диспергуються, і іншими допоміжними речовинами і пресування ТРП.

Лікарська форма, описана в даному документі, може також містити фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, які, як правило, використовуються в складах для таблеток, що розпадаються, такі як наповнювачі, розчинники, речовини, що сприяють ковзанню, розпушувачі, сполучні речовини і змащувальні речовини.

Приклади придатних наповнювачів, розріджувачів і/або в'язучих речовин включають лактозу (наприклад, лактозу, висушену розпиленням, таку як FAST-FLO<sup>®</sup>), мікрокристалічну целюлозу (різні марки Avicel<sup>®</sup>, CEOLUS<sup>®</sup>), гідроксипропілцелюлозу, L- гідроксипропілцелюлозу (з малим ступенем заміщення), низькомолекулярну гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) (наприклад, Methocel<sup>™</sup> E, F і K виробництва Dow Chemical, MethloloseESH виробництва Shin-Etsu, Ltd), гідроксиетилцелюлозу, натрій-карбоксиметилцелюлозу, карбоксиметилгідроксиетилцелюлозу і інші похідні целюлози, сахарозу, агарозу, сорбіт, маніт, декстрини, мальтодекстрини, крохмалі або модифіковані крохмалі (в тому числі картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль і рисовий крохмаль), фосфат кальцію (наприклад, основний фосфат кальцію, гідроортофосфат кальцію, дикальцийфосфат гідрат), сульфат кальцію, карбонат кальцію, альгінат натрію і колаген. Переважний наповнювач для композиції винаходу являє собою маніт, такий як висушений розпиленням маніту.

Приклади придатних розпушувачів включають кросповідон (поперечно зшитий ПВП), гліколят крохмалю натрію, поперечно зшиту натрій-карбоксиметилцелюлозу, силікат кальцію і гідроксипропілцелюлозу з низьким ступенем заміщення. Переважний розпушувач для композиції винаходу являє собою кросповідон.

Конкретні приклади речовин, що сприяють ковзанню, і змащувальних речовин включають стеаринову кислоту, стеарат магнію, стеарат кальцію або стеарати інших металів, тальк, гліцерілбегенат, колоїдний диоксид кремнію, кукурудзяний крохмаль і необов'язково стеарат

магнію або стеарилфумарат натрію (змащувальна речовина, яка змішується внутрішньогранулярно або використовується зовні для змазування кристалічних або нерівних поверхонь). Переважна речовина, що сприяє ковзанню, для композиції винаходу являє собою колоїдний діоксид кремнію, а переважна змащувальна речовина являє собою стеарилфумарат натрію.

Тверді фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть містити додатково до ТРП інші лікарські форми: капсулу, плівку або іншу тверду лікарську форму, яка швидко розпадається в роті з утворенням суспензії або дисперсії кортикостероїда, і яку легко можна проковтнути, щоб покрити поверхню слизової, уражену еозинофільним езофагітом.

Наприклад, капсули можуть містити висушені або ліофілізовані композиції, такі як лікарські форми, які перорально розпадаються або розчиняються, отримані з використанням технології ліофілізації Zydys® [наприклад, як описано в патенті США № 6316027], що містять кортикостероїд як активний фармацевтичний інгредієнт. Плівкові лікарські форми можуть включати їстівні плівки, як, [наприклад, представлені в патенті США № 6596298 або патенті США № 6740332], що містять кортикостероїд як активний фармацевтичний інгредієнт. В одному варіанті реалізації винаходу тверді композиції містять ліофілізовану матрицю, причому ліофілізована матриця містить кортикостероїд, носій і допоміжну речовину. Придатні допоміжні речовини включають маніт, ксиліт, мальтол, мальтит, лактозу, сахарозу, мальтозу та їх комбінації.

Місцеве введення кортикостероїда в ротову порожнину індивідів пов'язано з кандидозом. Хоча винахід розроблено так, щоб якомога менше сприяти виникненню такої інфекції, однак, в іншому варіанті реалізації винаходу фармацевтична композиція може містити протигрибковий агент. Придатні протигрибкові агенти включають, але не обмежуючись ними, інгібітори мітозу, похідні піримідину, полієни, бензimidазоли, imідазоли, полієни, тріазоли, тіазоли, аліламіни, ехінокандіни і інші «некласифіковані» протигрибкові агенти, відомі в даній галузі техніки, які не потрапляють в будь-яку з вищенаведених категорій (наприклад, толнафлат і циклопірокс). Наприклад, придатні протигрибкові агенти, які можуть входити до складу твердих фармацевтичних композицій за даним винаходом, включають абафунгін, аморолфін, анідулафунгін, біфоназол, бутенафін, бутконазол, кандіцин, каспофунгін, циклопірокс, клотримазол, еконазол, фентиконазол, філіпін, флуконазол, флуцитозин, гризеофульвін, ізавуконазол, ізоконазол, ітраконазол, кетоконазол, мікафунгін, міконазол, міконазолу нітрат, нафтифін, натаміцин, ністатин, оксиконазол, посаконазол, праміконазол, равуконазол, рімоцидін, сертаконазол, сулконазол, тербафін, терконазол, тіконазол, толнафлат, ундециленову кислоту і вориконазол.

В іншому варіанті реалізації винаходу фармацевтичні композиції за даним винаходом включають противірусний агент. Противірусні агенти, які можуть входити до складу твердих фармацевтичних композицій за даним винаходом, включають інтерферони, нуклеозидні і нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, інгібітори протеази, інгібітори інтегрази, інгібітори злиття, інгібітори мейозу, похідні гуанозину, похідні піридину, похідні піримідину і інші «некласифіковані» противірусні лікарські препарати, відомі в даній галузі техніки, які не потрапляють до будь-якої з вищенаведених груп (наприклад, фоскарнет і мілтефозін). Наприклад, придатні противірусні агенти, які можуть входити до складу твердих фармацевтичних композицій за даним винаходом, включають абакавір, ацикловір, адефовір, амантадин, амдоксовір, ампренавір, аплавірок, априцитабін, арбідол, атазанавір, бевірімат, BMS-488043, боцепревір, бривудин, цидофовір, DCM205, докозанол, делавірдин, діданозин, дарунавір, ефавіренз, елвітегравір, елвцитабін, емтрицитабін, енфувіртід, епігаллокатехіна галлат, етравірін, фамцикловір, фосампренавір, ганцикловір, глободнан А, гріффітсін, ібаліумаб, ідоксуридин, індинавір, ламівудин, лопінавір, ловірід, маравірок, нелфінавір, невірапін, озельтамівір, пегільований інтерферон альфа-2а, пегільований інтерферон альфа-2b, пенцикловір, перамівір, плеріксафор, PRO 140, рацивір, ралтегравір, ритонавір, рибавірін, ремантадин, рілпівірін, саквінавір, стампідін, ставудін, тенофовір, тіпранавір, TNX -355, трифлулідін, тромантадін, валакцикловір, валганцикловір, вікрівірок, відарабін, вірамідін, вівекон, залцитабін, занаівір і зидовудін.

Таблетовані лікарські форми, включаючи лікарські форми ТРП, що містять низьке дозування кортикостероїда місцевої дії і фармацевтично прийнятний носій, причому кількість лікарської речовини становить менш ніж приблизно 5 % (маса лікарської речовини/маса композиції), що не має значної системної глюкокортикоїдної або мінералокортикоїдної активності після перорального введення людям, розпадаються за менш ніж приблизно 30 с (методика фармакопеї США) і мають низьку стираність, що надає достатню стійкість при обробці,

транспортуванні і/або пакуванні в блістери з видавлюваним захисним шаром. Стираність становить менш ніж приблизно 1 %, наприклад: менш ніж приблизно 0,9 %, менш ніж приблизно 0,8 %, менш ніж приблизно 0,7 %, менш ніж приблизно 0,6 %, менш ніж приблизно 0,5 %, менш ніж приблизно 0,4 %, менш ніж приблизно 0,3 % тощо, включаючи всі інтервали і підінтервали між цими значеннями.

Для отримання сумішей кортикостероїда з придатним носієм, що характеризуються гомогенністю, тобто прийнятною однорідністю, а також придатною для виготовлення таблеток однорідністю складу, можна застосовувати різні способи. Суміш вищезазначених інгредієнтів можна отримати як за допомогою сухого змішування, так і за допомогою грануляції.

Даний винахід додатково описує спосіб виготовлення пероральної композиції, такої як суміш для пресування зі вмістом лікарської речовини від приблизно 0,5 % до приблизно 3 % за масою, причому складність полягає у досягненні та підтриманні прийнятного рівня однорідності суміші до перетворення суміші для пресування в готові дозовані лікарські форми (наприклад, таблетки, що перорально розпадаються), що демонструють прийнятну однорідність складу. Спосіб складається з таких стадій:

1) приготування мікрогранул, які швидко диспергуються, або грануляту;

2) приготування проміжної суміші 1, що включає завантаження в V-подібний змішувач четвертої частини силікатованої мікрокристалічної целюлози (СМКЦ, фармацевтичний прийнятний носій), тонкоподрібненого кортикостероїда, колоїдного диоксида кремнію (речовина, що сприяє ковзанню) і ще четвертої частини СМКЦ і перемішування вмісту протягом 10 хвилин;

3) приготування проміжної суміші 2, що включає завантаження в гранулятор з великим зусиллям зсуву сипучого наповнювача (такого як маніт, висушений розпиленням), проміжної суміші 1, залишкової кількості СМКЦ, розпушувача (такого як кросповідон) і підсолоджувача (порошок сукралози) і перемішування вмісту протягом 10 хвилин при швидкості мішалки  $300 \pm 50$  об/хв і швидкості ножа  $1500 \pm 50$  об/хв;

4) приготування цільової суміші для пресування, що включає завантаження в V-подібний змішувач половини гранул, які швидко диспергуються, отриманих на стадії 1, змащувальної речовини (такої як стеарилфумарат натрію), проміжної суміші 2, отриманої на стадії 3, і залишку половини гранул, які швидко диспергуються, отриманих на стадії 1, і перемішування протягом 30 хвилин, відбір проби і додаткове перемішування протягом  $10 \pm 1$  хвилин, щоб отримати прийнятну однорідність/гомогенність суміші відповідно до нормативних вимог;

5) приготування таблеток, які перорально розпадаються, що включає суміш для пресування, отриману на стадії 4, яка демонструє прийнятну однорідність складу відповідно до нормативних вимог.

В одному варіанті реалізації винаходу спосіб виготовлення таблеток, які перорально розпадаються, полягає в багаторазовому сухому змішуванні і розмелюванні. Спосіб включає такі стадії:

1) приготування мікрогранул, які швидко диспергуються, із середнім розміром частинок не більш ніж приблизно 400 мкм шляхом грануляції одного або більше альдитів і/або сахаридів, при цьому середній діаметр частинок кожного становить не більш ніж приблизно 30 мкм, з розпушувачем (таким як кросповідон) в присутності води або суміші спирт-вода, а потім висушування грануляту (сушарка з киплячим шаром або традиційна піч);

2) приготування розмеленої проміжної суміші 1 шляхом перемішування фармацевтично прийнятного носія (такого як силікатована мікрокристалічна целюлоза), тонкоподрібненого кортикостероїда і речовини, що сприяє ковзанню (такого як колоїдний диоксид кремнію), в V-образному змішувачі протягом 10 хвилин при  $25 \pm 1$  об/хв, а потім розмелювання на млині тонкого помелу, оснащеної ситом 024R (30 меш) при приблизно  $2400 \pm 100$  об/хв;

3) приготування розмеленої проміжної суміші 2 шляхом змішування половини сипучого маніта, проміжної суміші 1, отриманої на стадії 2, розпушувача (кросповідон) і підсолоджувача (порошок сукралози) в V-образному змішувачі протягом 10 хвилин при  $25 \pm 1$  об/хв, а потім розмелювання на млині тонкого помелу, оснащеному ситом 024R при швидкості приблизно  $2400 \pm 100$  об/хв, і промивання млину половиною сипучого маніта та, яка залишилася;

4) приготування суміші для пресування шляхом змішування гранул, які швидко диспергуються, отриманих на стадії 1, змащувальної речовини (такої як стеарилфумарат натрію), розмеленої проміжної суміші 2, отриманої на стадії 3, і сипучого маніта для промивання протягом загалом 40 хвилин;

5) приготування таблеток шляхом пресування суміші, отриманої на стадії 4.

Спосіб багаторазового сухого змішування і помелу є кращим для приготування композицій винаходу.

У способі винаходу різні стадії і порядок додавання індивідуальних компонентів є важливими для досягнення прийнятної однорідності/гомогенності суміші для пресування, а також прийнятної однорідності складу готових одиниць дозування відповідно до нормативних вимог. Таблетки, отримані за допомогою вищезгаданого способу, характеризуються зовнішнім виглядом, часом розпаду, твердістю і стираністю, придатними для того, щоб ТРП витримували транспортування в контейнерах для насипних вантажів, промислове пакування в блістери або флакони і транспортування первинно/вторинно упакованої продукції для продажу і кінцеве застосування відповідно до цілі винаходу. Крім того, виготовлені і потім упаковані в блістери таблетки є високостабільними за умов випробувань стабільності «методом прискореного старіння» і за умов довгострокових випробувань відповідно до вимог Міжнародної конференції з гармонізації (ICH).

Тверді фармацевтичні композиції за даним винаходом придатні для перорального введення кортикостероїда місцевої дії для лікування запалення тканин верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, наприклад, стравоходу. Для лікування патологічних станів, пов'язаних із запаленням шлунково-кишкового тракту, бажаним є використання кортикостероїда місцевої дії, так як при цьому виникає менше побічних ефектів у порівнянні з кортикостероїдом, який має високу системну активність.

Запальні патологічні стани шлунково-кишкового тракту, які можна лікувати відповідно до даного винаходу, включають запалення стравоходу, запалення голосової щілини, запалення надгортанника, запалення мигдалин, запалення ротової частини глотки, еозинофільний езофагіт, гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), неерозивну рефлюксну хворобу (НЕРХ), ерозивний езофагіт, стравохід Барретта, еозинофільний гастроентерит, гіпереозинофільний синдром, корозійний (лужний) хімічний езофагіт, езофагіт, викликаний опроміненням, езофагіт, викликаний хіміотерапією, тимчасовий езофагіт, викликаний лікарськими препаратами (також відомий як медикаментозний езофагіт), постійний езофагіт, викликаний лікарськими препаратами, хворобу Крона стравоходу і псевдомембранозний езофагіт.

В одному конкретному варіанті реалізації винаходу фармацевтичні композиції за даним винаходом придатні для лікування запальних патологічних станів верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, зокрема еозинофільного езофагіту.

Таким чином, даний винахід включає фармацевтичну композицію, яка використовується в якості лікарських препаратів при лікуванні запальних патологічних станів шлунково-кишкового тракту.

Винахід також включає спосіб введення твердої фармацевтичної композиції винаходу пацієнту, який цього потребує. В одному варіанті реалізації даний винахід включає спосіб лікування еозинофільного езофагіту, що включає введення фармацевтичної композиції винаходу пацієнту, який цього потребує. При введенні твердої фармацевтичної композиції винаходу індивіду, композиція розпадається в ротовій порожнині пацієнта. В іншому варіанті реалізації даний винахід включає спосіб лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), неерозивної рефлюксної хвороби (НЕРХ) або ерозивного езофагіту, що включає введення фармацевтичної композиції винаходу індивіду, який цього потребує. В іншому варіанті реалізації даний винахід включає спосіб лікування харчової алергії зі встановленим алергеном, наприклад «алергічного СРК» і «алергічних реакцій кишечника».

З вищенаведеного опису та експериментальної частини видно, що даний винахід має декілька важливих переваг. В описаному винахід запропоновані низькодозовані пероральні композиції, що містять кортикостероїд і фармацевтичний носій, які характеризуються високою однорідністю складу і стабільністю композиції і лікарських форм, причому мікрочастинки кортикостероїда в основному присутні біля або поблизу поверхні носія, і тому ймовірно матимуть відповідне розташування для місцевого лікування запалення шлунково-кишкового тракту, зокрема ЕоЕ, після розпаду ТРП, що містить кортикостероїд, в ротовій порожнині пацієнта і проковтуванні отриманої в'язкої суспензії.

#### Експерименти

##### Методики

Об'ємну/насипну густину визначали відповідно до методики 1 статті <616> фармакопеї США.

Розподіл частинок за розмірами (РЧР) визначали на зразках масою 5-10 мг з використанням звукового просіювача АТМ.

Сипучість визначали з використанням приладу для визначення сипучості Sotax, використовуючи приблизно 110 г речовини і застосовуючи стандартні шість попередніх/вібраційних режимів; властивість сипучості виражали у вигляді індексу сипучості ( $\alpha'/\alpha_{CT}$ ) і індексу Карра.

Вміст води визначали, використовуючи титрування за Карлом Фішером, або втрати при висушуванні визначали відповідно до методики 1а статті <921> фармакопеї США.

Визначення однорідності суміші. Визначення однорідності суміші проводили шляхом відбору шести довільних проб з використанням пробовідбірника з різних місць в цільовій суміші для прямого пресування, що міститься в V-образному змішувачі, як показано на фіг. 1. Відібрані зразки аналізували на вміст в них лікарської речовини з використанням методики ВЕРХ, що проявляє стабільність.

Однорідність складу ТРП. Таблетки, що перорально розпадаються, довільно відбирали на початку, всередині і наприкінці кожного циклу пресування, для 10 таблеток визначали однорідність складу, використовуючи методику ВЕРХ, що проявляє стабільність.

Випробування на здатність до розпаду виконували відповідно до методики <701> фармакопеї США. Стираність визначали відповідно до методики <1216> фармакопеї США.

#### Приклади

Приклад 1. Мікрогранули, які швидко диспергуються

Мікрогранули, які швидко диспергуються, отримують відповідно до процедури, описаної в опублікованій заявці на патент США № 2003/0215500, виданій 20 листопада 2003 року, зміст якої включено в даний документ в повному обсязі для будь-яких цілей шляхом посилання. Більш конкретно, D-маніт (152 кг) із середнім розміром частинок приблизно 20 мкм або менше (PEARLITOL<sup>®</sup> 25 виробництва Roquette, Франція) змішують з 8 кг поперечно зшитого повідону (Crosprovidone<sup>®</sup> XL-10 виробництва ISP) в грануляторі з великим зусиллям зсуву (GMX 600 виробництва Vector), гранулюють з очищеною водою (приблизно 32 кг), розмелюють з використанням вологого помелу на млині Comil виробництва Quadro і в кінці висушують на лотках, щоб отримати мікрогранули, які характеризуються втратами при висушуванні менш ніж приблизно 1,0 % . В альтернативному варіанті гранули після вологого помелу сушать в сушарці з киплячим шаром, щоб отримати мікрогранули, які характеризуються втратами при висушуванні менш ніж приблизно 1,0 % за масою. Висушені гранули просівають, і матеріал з перевищеним розміром знову розмелюють, щоб отримати мікрогранули, які швидко диспергуються, із середнім розміром частинок в інтервалі приблизно 170-300 мкм.

D-маніт із середнім розміром частинок <20 мкм (93 частини) і кросповідон (5 частин) гранулюють шляхом розпилення розчину крохмалю (2 частини крохмалю (Starch 1500<sup>®</sup>) виробництва Colorcon) в грануляторі з киплячим шаром з розпилювачем, розташованим зверху, і висушують так, щоб втрати при висушуванні становили <1,0 %. Висушені гранули просівають через сито 20 меш, а гранули з перевищеним розміром знову розмелюють і просівають, якщо необхідно отримати додаткову кількість гранул, які швидко диспергуються.

Приклад 2. Приготування суміші для ТРП, що містять 1,5 мг флутиказону, з використанням гранулятора з великим зусиллям зсуву; партія 1

Спочатку отримують проміжну суміш 1 шляхом змішування четвертої частини силікатованої мікрокристалічної целюлози (СМКЦ, комерційно доступна під назвою PROSOLV<sup>®</sup> HD90), тонко помеленого флутиказону пропіонату, колоїдного кремнезему і ще четвертої частини СМКЦ в V-образному змішувачі місткістю 1 кварта протягом 10 ± 1 хвилин (див. у Таблиці 1 маси окремих компонентів у сумішах для пресування ТРП, 1,5 і 3 мг). Отримують другу проміжну суміш (проміжна суміш 2): в ємність для гранулювання місткістю 10 л гранулятора з великим зусиллям зсуву РМА 1 завантажують маніт, висушений розпиленням (PARTECK<sup>®</sup> M200), проміжну суміш 1, решту СМКЦ, кросповідон і порошок сукралози. Перемішування виконують протягом 10 ± 1 хвилин при швидкості мішалки 300 ± 50 об/хв і швидкості ножа 1500 ± 50 об/хв, щоб отримати проміжну суміш 2. Половину мікрогранул, які швидко диспергуються, стеарилфумарат натрію, проміжну суміш 2 і решту мікрогранул, які швидко диспергуються, перемішують в V-образному змішувачі місткістю 8 кварт, через 30 і 40 хвилин відбирають зразки для перевірки однорідності суміші. Для цільової суміші визначали об'ємну/насіпну густину, розподіл частинок за розмірами (РЧР), сипучість і вміст води.

Таблиця 1

Композиції сумішей для пресування ТРП, що містять флутиказон, 1,5 і 3 мг

Інгредієнти (мг)	ТРП, що містять флутиказон							
	1,5 мг партія 1		1,5 мг партія 2	1,5 мг партія 3	1,5 мг партія 4	3 мг партія 5		3 мг партія 6
	(%/таблетка)	(мг/таблетка)	(мг/таблетка)	(мг/таблетка)	(мг/таблетка)	(%/таблетка)	(мг/таблетка)	(мг/таблетка)
Тонкоподрібнений флутиказона пропіонат, фармакопея США	0,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,0	3,00	3,00
Колоїдний діоксид кремнію, Національний формуляр	0,30	0,90	0,90	0,90	0,90	0,30	0,90	0,90
Силікатована мікрокристалічна целюлоза, Національний формуляр	10,00	30,00	30,00	30,00	30,00	10,00	30,00	30,00
Кросповідон, Національний формуляр	7,50	22,50	22,50	22,50	22,50	7,50	22,50	22,50
Сукралоза, Національний формуляр	0,40	1,20	1,20	1,20	1,20	0,40	1,20	1,20
Висушений розпиленням маніт, фармакопея США	30,30	90,90	90,90	90,90	89,40	29,80	89,40	87,90
Гранули, що швидко диспергуються	50,00	150,00	150,0	150,0	150,0	50,00	150,0	150,0
Стеарилфумарат натрію, Національний формуляр	1,00	3,00	3,00	3,00	4,50	1,00	3,00	4,50
Усього	100,00	300,0	300,0	300,0	300,0	100,00	300,0	300,0

Приклад 3. Приготування сумішей для ТРП, що містять 1,5 і 3 мг флутиказону, шляхом багаторазового змішування і розмелювання; партії 2, 3, 5

- 5 Проміжну суміш 1 (див. у Таблиці 1 маси окремих компонентів в сумішах для пресування ТРП, 1,5 і 3 мг) отримують, послідовно завантажуючи в V-подібний змішувач місткістю 2 кварта половину СМКЦ, тонкоподрібнений флутиказону пропіонат, колоїдний діоксид кремнію і половину СМКЦ і перемішуючи протягом  $10 \pm 1$  хвилин. Проміжну суміш 1 пропускають через пристрій QUADRO Comil, оснащений ситом 024R (30 меш) при приблизно  $2400 \pm 100$  об/хв.
- 10 Проміжну суміш 2 отримують у такий спосіб: половину висушеного розпиленням маніта, розмолоту проміжну суміш 1, кросповідон і порошок сукралози змішують в V-образному блендері місткістю 4 кварта протягом  $10 \pm 1$  хвилин і розмелюють через сито 024R. Пристрій Comil промивають, пропускаючи половину висушеного розпиленням маніта через сито 024R.
- 15 Половину мікрогранул, які швидко диспергуються, стеарилфумарат натрію, розмолоту проміжну суміш 1, маніт для промивання і решту мікрогранул, які швидко диспергуються, змішують, через 30 і 40 хвилин відбирають зразки для перевірки однорідності суміші. Для цільових сумішей визначають об'ємну/насіпну густину, розподіл частинок за розмірами (РЧР), сипучість і вміст води.

Приклад 4. Результати визначення однорідності сумішей, отриманих в прикладах 2 і 3

- 20 Результати випробувань сумішей для пресування, отриманих в прикладах 2 і 3, представлені в Таблиці 2. Суміші для пресування ТРП 1,5 мг (партія 1) і ТРП 1,5 мг (партія 2), які були отримані з використанням двох різних комбінацій обладнання: V-подібний змішувач-гранулятор з великим зусиллям зсуву і V-подібний змішувач-млин тонкого помелу, демонструють подібні фізичні властивості суміші (порошку), такі як об'ємна і насипна густини,
- 25 розподіл частинок за розмірами, властивості сипучості і величини однорідності суміші, за винятком того, що партія, яку перемішували 30 хвилин, демонструє трохи вище ОСО, %.

Таблиця 2

Результати визначення фізичних властивостей/однорідності сумішей для пресування ТРП, що містять флутиказон, 1,5 і 3 мг

Випробування	Параметри		№ партії суміші					
			1,5 мг партія 1	1,5 мг партія 2	1,5 мг партія 3	3 мг партія 5	1,5 мг партія 4	3 мг партія 6
Об'ємна/насіпна густина, методика 1, <616> фармакопеї США	Об'ємна густина		0,57	0,57	0,57	0,57	0,57	0,58
	Насіпна густина		0,71	0,71	0,72	0,70	0,78	0,77
Визначення розміру частинок	Сито №	Розмір частинок (мкм)	залишилось, %	залишилось, %	залишилось, %	залишилось, %	залишилось, %	залишилось, %
	20	840	0,62	0,39	0,36	0,61	0,6	0,4
	40	425	16,08	14,05	17,32	18,08	18,9	20,2
	60	250	13,37	12,00	14,57	14,62	13,8	14,8
	80	180	9,70	10,33	10,07	10,21	10,7	12,0
	100	150	6,60	5,84	7,90	8,37	6,2	5,5
	200	75	22,61	24,62	19,83	21,24	20,0	20,0
	Піддон	20	31,01	32,77	29,95	26,86	29,8	27,1
Втрати при висушуванні, <921>1а, фармакопеї США			1,0	1,0	1,0	0,9	1,0	1,1
Визначення сипучості	Параметри							
	Кут природного укосу		67,9	69	55,7	55,9	68,5	67,3
	Індекс сипучості		0,83	0,84	0,68	0,68	0,84	0,82
	Характеристики сипучості		Добрі	Добрі	Середні	Середні	Добрі	Добрі
Однорідність суміші	Час змішування	30 хв	40 хв	30 хв	40 хв	30 хв	40 хв	40 хв
	Мінімальне значення, %	94,8	94,5	93,2	93,4	95,8	101,0	94,7
	Максимальне значення, %	105,1	100,4	98,6	99,9	102,8	104,8	99,4
	Середнє, %	99,3	97,2	95,7	97,0	98,9	102,0	97,4
	ОСО, %	3,6	2,2	2,0	2,9	2,7	1,4	1,0
	Середнє					101,5	101,1	100,6
Однорідність складу	±СО					3,7	1,5	2,0
	Критерій прийнятності					8,8	3,7	4,7
								2,4

Таблиця 3

Результати визначення однорідності сумішей для пресування ТРП, що містять флутиказон, в залежності від міста відбирання проб

Місце відбору проб	Заявлений вміст ( % )							
	1,5 мг 101		1,5 мг 201		1,5 мг 301	3 мг 101		3 мг 201
	30 хв	40 хв	30 хв	40 хв	40 хв	30 хв	40 хв	40 хв
Зверху зліва	98,9	96,0	95,9	99,9	94,7	100,6	101,5	98,0
У середині зліва	105,1	94,5	93,2	93,4	98,2	100,0	101,6	99,9
Знизу зліва	101,2	97,8	95,5	99,0	95,5	102,8	104,8	97,3
Зверху справа	94,8	95,9	94,1	93,6	98,5	96,4	101,7	101,1
В середині справа	98,3	100,4	98,6	98,2	99,4	95,8	101,0	99,5
Знизу справа	97,4	98,7	96,8	97,6	97,8	98,0	101,6	100,9
Максимальне значення	105,1	100,4	98,6	99,9	99,4	102,8	104,8	101,1
Мінімальне значення	94,8	94,5	93,2	93,4	94,7	95,8	101,0	97,3
Середнє	99,3	97,2	95,7	97,0	97,4	98,9	102,0	99,5
ОСО	3,6 %	2,2 %	2,0 %	2,9 %	1,9 %	2,7 %	1,4 %	1,5 %

Приклад 5. Пресування ТРП з прикладів 2 і 3

- 5 Суміші для пресування, отримані в прикладах 2 і 3, пресують, використовуючи роторний таблетковий прес Manesty Beta Press, оснащений 8 комплектами штампа (пуансон і матриця) з круглою рівною плоскою радіусною кромкою (9,5 мм). Середня маса таблетки становить приблизно 300 мг. Для циклів пресування прикладена сила основного пресування підтримується на рівні 5-6 кН, при цьому силу попереднього пресування встановлюють рівною 2 ± 0,2 кН (за виключенням випадків, де зазначено інше). Під час пресування використовують
- 10



контрольно-вимірювальне обладнання для таблеткових пресів виробництва SMI для вимірювання швидкості пресування і сили пресування. В процесі таблетування періодично відбирають таблетки для візуального огляду «зовнішнього вигляду», визначають масу, товщину, твердість і стираність. Додаткові таблетки також служать «складовою пробою» для аналітичного контролю. Детально параметри пресування і властивості таблеток наведені в Таблиці 4. Для таблеток, а саме круглих таблеток, проводять кількісний аналіз, визначають вміст діючої речовини, однорідність складу, розчинність (вивільняється більш ніж 90 % протягом 45 хвилин для всіх партій); стираність для них становить не більш ніж 0,4 %, твердість приблизно 4 КП, час розпаду менш ніж 30 с.

Приклад 6. Перевірочні суміші для пресування і партії ТРП (ТРП 1,5 мг: партія 3, 3 мг: партія 5)

У разі сумішей для пресування ТРП, що містять 1,5 і 3,0 мг флутиказону, різні партії сумішей отримують шляхом двократного змішування і розмелювання (повторюваний процес змішування у V-образному змішувачі в поєднанні з помелом на млині Comil) (див. Композиції в Таблиці 1, результати визначення фізичних властивостей/однорідності суміші і однорідності суміші в залежності від місця пробовідбору в Таблицях 2 і 3, відповідно). Хоча величини об'ємної і насипної густини, розподілу частинок за розмірами, величини однорідності суміші для перевірочних сумішей для пресування, подібні відповідним характеристикам партії суміші для пресування ТРП з дозуванням 1,5 мг (партія 2), обчислені властивості сипучості як для ТРП з дозуванням 1,5 мг (партія 3), так і для ТРП з дозуванням 3 мг (партія 5) не є дуже хорошими. Суміші для пресування обох партій пресують з використанням одного і того ж обладнання Beta Press, оснащеного одним і тим же набором інструментів, за порівняних параметрів пресування. В ході пресування обох сумішей спостерігаються деякі дефекти поверхні і/або прилипання до пуансонів. Детально параметри пресування і властивості таблеток наведені в Таблиці 4.

Приклад 7. Отримання сумішей для ТРП, що містять 1,5 і 3 мг флутиказону, шляхом багаторазового змішування і помелу, вміст змащувальної речовини 1,5 % за масою, партії 4 і 6

Для отримання партій сумішей для пресування, що містять флутиказон, спочатку готують проміжну суміш 1 і проміжну суміш 2, як описано в прикладі 3, потім перемішують компоненти цільової суміші без включення змащувальної речовини протягом 35 хвилин і додатково перемішують протягом 5 хвилин після додавання змащувальної речовини (стеарилфумарат натрію, 1,5 % за масою). Для цільової суміші визначають об'ємну і насипну густину, розподіл частинок за розмірами (РЧР), сипучість, вміст вологи, однорідність суміші і однорідність суміші в залежності від місця пробовідбору для обох партій. Результати представлені в Таблицях 2 і 3.

Приклад 8. Пресування ТРП з прикладу 7

Обидві партії пресують з використанням одного і того ж роторного таблеткового преса, одного і того ж комплекту інструментів і за однакових умов пресування, як описано вище.

Таблиця 4

Характеристики процесу пресування і результати хімічних/фізичних випробувань  
для ТРП, що містять флутиказон

Параметри пресування	1,5 мг таблетка				3 мг таблетка	
	1,5 мг партія 1	1,5 мг партія 2	1,5 мг партія 3	1,5 мг партія 4	3 мг партія 5	3 мг партія 6
Сила пресування (кН)	5,1-5,5	5,1-6,0	5,3-5,8	5,5-6,0	5,1	4,7-6,0
Сила попереднього пресування (кН)	2,1-2,2	2,2	2,0-2,2	0	2,0	0
Результати						
Середня маса (мг)	304,3±3,2	305,4±3,4	303,8±0,7	304,7±3,3	307±2,1	301,8±2,1
Твердість мін.-макс. (кілопонд)	3,23-4,01	3,0-3,9	2,67-4,12	2,8-3,6	3,00-3,85	3,0-4,2
Товщина мін.-макс. (мм)	4,059-4,149	4,02-4,23	4,09-4,21	4,13-4,19	4,28-4,33	3,99-4,15
Стираність ( % )	0,29	0,24	0,63	0,64	0,52	0,27
Здатність до розпаду - Початок (с)	12	13	12	12	10	14
Здатність до розпаду – Кінець (с)	14	14	12	24	16	15
Кількісний аналіз, % заявленого вмісту	не виконували	100,0	не виконували	99,2	103,8	101,6
Родинні домішки ( % )	не виконували	не виконували	не виконували	не виконували	не виконували	не виконували
Невідома	не виконували	не виконували	не виконували	<0,10	<0,10	<0,10
Невідома	не виконували	0,11	не виконували	не виконували	не виконували	не виконували
Усього	не виконували	0,11	не виконували	<0,10	<0,10	<0,10
Розчинення ( %, через x хвилин )						
10	63	52	69	67	54	54
20	79	81	86	83	73	73
30	87	91	93	89	84	82
45	92	95	96	93	91	88
60	95	96	98	94	94	90

Н.в. → Не виконувалися

#### Приклад 9. Дослідження стабільності

- Партії № 2 (1,5 мг) і № 5 (3 мг) ТРП, що містять флутиказон, упаковують у флакони з ПВП місткістю 30 см<sup>3</sup> (30 таблеток/флакон) з віскозним джгутом і пакетом з вологопоглиначем масою 0,5 г (Sorb-it, 1/2 г пакет). Все ТРП стабільні за умов випробувань методом «прискореного старіння» (40 °С/відносна вологість 75 %) протягом 6 місяців, а також за умов довгострокових випробувань (25 °С/відносна вологість 60 %) протягом 9 місяців, що показано в 5 і 6. Фізичні властивості, такі як зовнішній вигляд, твердість, стираність і час розпаду, для усіх умов випробування стабільності також можна порівняти з вихідними величинами для ТРП, що містять 1,5 і 3 мг флутиказону.

Таблиця 5

Дані щодо стабільності партії № 2 ТРП, що містять флутиказон (1,5 мг)

Випробування/методика	Партія 2, 1,5 мг															
	Час = Вихідне					Час = 6 місяців 40 °C / відносна вологість 75 %					Час = 9 місяців 25 °C / відносна вологість 60 %					
Зовнішній вигляд / візуальний огляд	Білі круглі таблетки					Білі круглі таблетки					Білі круглі таблетки					
Волога	1,0 %					1,9 %					1,8 %					
Здатність до розпаду	16 с					25 с					18 с					
Стираність	0,3 %					0,6 %					0,1 %					
Твердість (кілопонт)	Мін.: 2,2 Макс.: 3,6 Середнє: 3,0					Мін.: 1,4 Макс.: 3,3 Середнє: 2,5					Мін.: 2,7 Макс.: 4,3 Середнє: 3,4					
Вміст діючої речовини ( %)	1: 100,0 2: 100,0 Середнє: 100,0					1: 100,0 2: 100,2 Середнє: 100,1					1: 99,5 2: 98,3 Середнє: 98,9					
Родинні домішки,	ОВУ		% RS			ОВУ		% RS			ОВУ		% RS			
Невідома	-		-			0,89		0,14			1,66		0,10			
Невідома	0,75		0,11			0,90		0,13			-		-			
Усього ( %)	0,11					0,27					0,10					
Розчинність																
Хвилин	10	20	30	45	60	10	20	30	45	60	10	20	30	45	60	
Мінімальне значення ( %)	61	82	90	93	95	66	84	92	96	97	66	83	90	93	94	
Максимальне значення ( %)	67	86	94	97	99	68	86	93	97	99	69	85	91	95	96	
Середнє ( %)	64	85	92	95	97	67	85	92	96	98	67	84	91	94	95	
ОСО, %	3,3	2,1	1,7	1,7	1,7	1,0	0,7	0,7	0,8	0,8	1,8	0,9	0,8	0,8	0,8	

Таблиця 6

Дані щодо стабільності партії № 5 ТРП, що містять флутиказон (3 мг)

Випробування/методика	Партія 5, 3 мг															
	Час = Вихідне					Час = 6 місяців 40 °C / відносна вологість 75 %					Час = 9 місяців 25 °C / відносна вологість 60 %					
Зовнішній вигляд/ Візуальний огляд	Білі круглі таблетки					Білі круглі таблетки					Білі круглі таблетки					
Вміст вологи	0,9 %					1,3 %					1,8 %					
Здатність до розпаду	17 с					17 с					15 с					
Стираність	1,2 %					1,6 %					1,1 %					
Твердість (кілопонт)	Мін.: 1,9 Макс.: 3,5 Середнє: 2,6					Мін.: 1,3 Макс.: 3,7 Середнє: 2,5					Мін.: 1,7 Макс.: 3,0 Середнє: 2,4					
Вміст діючої речовини ( %)	1: 103,6 2: 103,9 Середнє: 103,8					1: 99,8 2: 97,4 Середнє: 98,6					1: 100,7 2: 100,1 Середнє: 100,4					
Родинні домішки,	ОВУ		%RS			ОВУ		%RS			ОВУ		%RS			
Невідома	0,89		<0,1			0,89		0,14			1,66		0,13			
Невідома	-		-			0,90		0,13			-		-			
Усього ( %)	<0,1					0,27					0,13					
Розчинність																
Хвилини	10	20	30	45	60	10	20	30	45	60	10	20	30	45	60	
Мінімальне значення ( %)	57	78	87	92	94	47	64	72	78	80	56	76	85	91	93	
Максимальне значення ( %)	61	81	90	95	97	56	76	89	97	101	59	78	89	96	99	
Середнє ( %)	59	79	88	94	96	53	73	84	91	94	58	77	86	93	95	
ОСО, %	3.1	1.7	1.4	1.4	1.3	6.1	6.4	7.0	7.4	7.6	1.5	1.2	1.7	2.0	2.2	

## 5 Приклад 10. Приготування матеріалів для клінічних досліджень, партії C1, C2

Партії для клінічних досліджень (ТРП, що містять флутиказону пропіонат, 1,5 і 3 мг з 1,5 % за масою стеарилфумарат натрію) отримують за допомогою процесу багаторазового змішування - помелу - змішування з подальшим пресуванням, як описано в прикладах 7 і 8. Результати випробувань в ході технологічного процесу і результати аналізу партій для клінічних досліджень представлені в 7 і 8, відповідно. Партії сумішей для пресування демонструють фізичні (порошкові) властивості, подібні до властивостей партій, на яких показана технічна придатність, за винятком того, що в партіях для клінічних досліджень більше дрібніших

10

частинок, які проходять через сито 100 меш (розмір 67-76 % частинок < 150 мкм), в порівнянні з 47-57 % дрібніших частинок в партіях, на яких показана технічна придатність. Однак це не впливало значно на характеристики таблетування партій для клінічних досліджень: в партії С-2 (3 мг) спостерігаються трохи більш високі значення ВЗГ (%) для однорідності складу і відмінні результати для однорідності суміші.

Таблиця 7

Результати визначення фізичних властивостей/однорідності суміші в партіях  
для клінічних випробувань, 1,5 і 3 мг

Випробування/Методика	Досліджуваний параметр	Суміш 1,5 мг		Суміш 3 мг	
		1,5001	1,5002	3,0001	3,0002
Об'ємна/насипна густина, методика 1 <616> фармакопеї США	Об'ємна густина (г/см <sup>3</sup> )	0,56	0,56	0,56	0,56
	Насипна густина (г/см <sup>3</sup> )	0,75	0,75	0,75	0,74
	Відношення Хауснера	1,34	1,34	1,34	1,32
	Індекс Карра	25,14	25,41	25,56	24,44
Визначення розміру частинок	Сито №	Розмір частинок (мкм)	Залишилось, %	Залишилось, %	Залишилось, %
	20	840	0,50	0,80	0,20
	40	425	2,90	3,30	2,30
	60	250	6,00	10,60	5,10
	80	180	8,90	11,40	9,30
	100	150	5,50	6,00	6,10
	200	75	23,20	23,40	24,40
	Піддон	< 75	53,00	44,50	52,60
Втрати при висушуванні (фармакопея США, <921 > 1а)		1,3	1,2	1,6	1,2
Однорідність суміші	Мінімальне значення (%)	97,4	94,0	96,4	94,1
	Максимальне значення (%)	98,1	97,0	99,1	96,2
	Середнє (%)	97,9	96,1	98,1	95,8
	ОСО, %	0,3	1,2	0,9	0,9

Таблиця 8

Результати визначення фізичних властивостей/однорідності суміші в партіях ТРП, що містять флутиказон (1,5 і 3 мг), призначених для клінічних випробувань

Параметр	ТРП 1,5 мг С1	ТРП 1,5 мг С2	ТРП 3 мг С1	ТРП 3 мг С2
Зовнішній вигляд / Візуальний огляд	Білі круглі таблетки	Білі круглі таблетки	Білі круглі таблетки	Білі круглі таблетки
Вміст вологи	1,9 %	1,2 %	1,8 %	1,3 %
Здатність до розпаду	15 с	18 с	16 с	19 с
Стираність	0,1 %	0,0 %	0,4 %	0,3 %
Твердість (кілопонд)	Мін.: 3,1 Макс.: 5,1 Середнє: 3,9	Мін.: 3,9 Макс.: 5,4 Середнє: 4,6	Мін.: 2,8 Макс.: 4,3 Середнє: 3,4	Мін.: 3,5 Макс.: 4,9 Середнє: 4,3
Вміст діючої речовини (%)	1: 98,3 2: 99,2 Середнє: 98,8	1: 95,4 2: 96,1 Середнє: 95,8	1: 98,3 2: 99,6 Середнє: 99,0	1: 98,1 2: 97,9 Середнє: 98,0
Родинні домішки (%)	%RS при ОБУ	%RS при ОБУ	%RS при ОБУ	%RS при ОБУ
Індивідуальна домішка (не більш ніж 0,5 %)	<0,1 % при 0,89	<0,10	<0,10	<0,10
Усього (не більш ніж 1,5 %)	<0,1 % при 0,90	<0,10	<0,10	<0,10
Однорідність складу одиниць дозування – Мінімальне значення (%)	97,0	93,2	98,3	96,1
-	Максимальне значення	99,3	97,9	100,4
-	Середнє	98,1	96,3	99,2
-	ОСО, %	2,3	6,1	1,7
Середня розчинність, % / 60 хв	96 %	95 %	94 %	93 %

Приклад 11. Дані щодо стабільності партій для клінічних випробувань, ТРП, що містять флутиказон, 1,5 і 3 мг

Партії ТРП, що містять 1,5 мг і 3 мг флутиказону, упаковують у флакони з ПВП місткістю 30 см<sup>3</sup> (30 таблеток/флакон) з віскозним джгутом і пакетом з вологопоглиначем масою 0,5 г (Sorb-it, 1/2 г пакет). Усі ТРП стабільні за умов випробувань методом «прискореного старіння» (40 °С/відносна вологість 75 %) протягом 9 місяців, а також за умов довгострокових випробувань (25 °С/відносна вологість 60 %) протягом 24 місяців, що показано в Таблиці 9. Фізичні властивості, такі як зовнішній вигляд, твердість, стираність і час розпаду для усіх умов випробування стабільності також можна порівняти з вихідними значеннями для ТРП, що містять 1,5 і 3 мг флутиказону.

Таблиця 9

Дані щодо стабільності партій ТРП, що містять флутиказон, призначених для клінічних випробувань, 1,5 і 3 мг

Партія ТРП №	ТРП, 1,5 мг		ТРП, 3 мг	
Параметр	Час: вихідне	Час: 24 місяці при 25 °С/ відносна вологість 60 %	Час: вихідне	Час: 24 місяці при 25 °С/ відносна вологість 60 %
Зовнішній вигляд / візуальний огляд	Білі круглі таблетки	Білі круглі таблетки	Білі круглі таблетки	Білі круглі таблетки
Вміст води	2,2 %	2,1 %	2,4 %	2,0 %
Здатність до розпаду	0-5 с	0-5 с	0-5 с	0-5 с
Стираність	0,03 %	0,12 %	0,02 %	0,50 %
Твердість (кілопонд)	Мін.: 3,6 Макс.: 6,1 Середнє: 4,8	Мін.: 3,8 Макс.: 5,9 Середнє: 5,0	Мін.: 4,0 Макс.: 5,9 Середнє: 4,7	Мін.: 3,3 Макс.: 6,2 Середнє: 4,8
Вміст діючої речовини ( %)	1: 100,8 2: 100,3 Середнє: 100,6	1: 99,7 2: 99,8 Середнє: 99,7	1: 100,3 2: 101,3 Середнє: 100,8	1: 100,0 2: 100,0 Середнє: 100,0
Родинні домішки	%RS при ОВУ	%RS при ОВУ	%RS при ОВУ	%RS при ОВУ
Невідома	<0,1 % при 0,89	-	<0,1 % при 0,89	-
Невідома	<0,1 % при 0,90	-	<0,1 % при 0,90	-
Усього	<0,1	<межі визначення	<0,1	< межі визначення
Середня розчинність, % / 60 хв	96 %	95 %	94 %	93 %

#### Приклад 12. Клінічні випробування

Дослідження для перевірки концепції проводять для партій, призначених для клінічних досліджень ТРП, що містять флутиказон, з дозуванням 1,5 мг і 3 мг за участю пацієнтів у віці від 12 років до 55 років з діагнозом ЕоЕ.

Використовувані дози складають 1,5 мг двічі на день і 3,0 мг один раз на день. Дослідження також включало групу пацієнтів, які отримували плацебо. Кожна група включала 8 суб'єктів. Дані аналізу ефективності демонструють позитивний сигнал, при цьому найвища відповідь проявляється гістологічно у зменшенні максимальної кількості еозинофілних клітин, які спостерігаються в полі зору міроскопа під великим збільшенням (відмітна риса захворювання і індикатор відповіді на лікування). Для обох груп (1,5 мг і 3 мг), які отримують лікування, очевидна велика ефективність, визначена гістологічно, в порівнянні з групою, яка отримує плацебо. Частка суб'єктів, для яких спостерігається щонайменше 30 % зменшення загальної тяжкості симптомів ЕоЕ, що визначено шляхом опитування пацієнтів, також більша для двох типів ТРП, що містять флутиказон, в порівнянні з плацебо. Також спостерігаються ендоскопічні покращення с змінами борозенок і кровоносних судин, що демонструє значну відміну ТРП, що містять флутиказон, від плацебо і вказує на протизапальний ефект препаратів.

Загалом, ТРП, що містять флутиказон, за даним винаходом демонструють покращення гістології, ослаблення загальних симптомів та загальної ендоскопічної активності.

Приклад 13. Приготування сумішей для ТРП, що містять 0,75, 4,5 і 6 мг флутиказону; партії 7-9

Для отримання партій сумішей для пресування, що містять 0,25 % за масою флутиказону, спочатку готують проміжну суміш 1 і проміжну суміш 2, як описано в прикладі 3. Проміжну суміш 1 (див. у Таблиці 10 маси окремих компонентів в сумішах для пресування ТРП, 0,75 мг, 4,5 мг і 6 мг) отримують, послідовно завантажуючи в V-подібний змішувач місткістю 2 кварта половину СМКЦ, тонкоподрібнений флутиказону пропіонат, колоїдний диоксид кремнію і половину СМКЦ і перемішуючи при 25 об/хв протягом 10 ± 1 хвилин. Проміжну суміш 1 пропускають через

пристрій QUADRO Comil, оснащений ситом 024R (30 меш) при приблизно  $2400 \pm 100$  об/хв. Проміжну суміш 2 отримують у такий спосіб: половину висушеного розпиленням маніта, розмолоту проміжну суміш 1, кросповідон і порошок сукралози змішують у V-образному змішувачі місткістю 32 кварта при 25 об/хв протягом  $10 \pm 1$  хвилин і розмелюють через сито 024R. Млин Comil промивають, пропускаючи частину висушеного розпиленням маніта через сито 024R. Половину мікрогранул, які швидко диспергуються, розмолоту проміжну суміш 1, маніт для промивання і решту мікрогранул, які швидко диспергуються, змішують у V-образному змішувачі місткістю 32 кварта при 25 об/хв без включення змащувальної речовини протягом 35 хвилин і додатково протягом 5 хвилин після додавання змащувальної речовини (стеарилфумарат натрію, 1,5 % за масою).

Приклад 14. Приготування сумішей для ТРП, що містять 1,5 мг флутиказону, обсяг партії: 30 кг; партія 10

Процес виготовлення партії суміші для пресування з більш низьким вмістом флутиказону 0,5 % за масою здійснений в напівпромисловому масштабі (30 кг). Спочатку процес по суті включає приготування проміжної суміші 1 і проміжної суміші 2, як описано в прикладі 3. Проміжну суміш 1 (див. у Таблиці 10 маси індивідуальних компонентів в сумішах для пресування ТРП, 1,5 мг) готують, послідовно завантажуючи V-подібний змішувач місткістю 32 кварта половину СМКЦ, тонкоподрібнений флутиказону пропіонат, колоїдний діоксид кремнію і решту СМКЦ і перемішуючи при 25 об/хв протягом  $10 \pm 1$  хвилин. Проміжну суміш 1 пропускають через пристрій QUADRO Comil, оснащений ситом 024R (30 меш) при приблизно  $2400 \pm 100$  об/хв. Проміжну суміш 2 отримують у такий спосіб: половину висушеного розпиленням маніта, розмолоту проміжну суміш 1, кросповідон і порошок сукралози змішують у змішувачі Galley з контейнером місткістю 113 л при 12 об/хв протягом  $20 \pm 1$  хвилин і розмелюють через сито 024R. Млин Comil промивають, пропускаючи частину висушеного розпиленням маніта через сито 024R. Половину мікрогранул, які швидко диспергуються, розмолоту проміжну суміш 1, маніт для промивання і решту мікрогранул, які швидко диспергуються, змішують при 12 об/хв протягом не більш ніж 40 хвилин.

У ході технологічного процесу відбирають проби цільових сумішей, отриманих в прикладах 13 і 14, які аналізують відповідно до вимог фармакопеї США, а також проводять аналітичний контроль об'ємної і насипної густини, розподілу частинок за розмірами, сипучості, однорідності суміші і вмісту вологи. Вперше отримана партія суміші для прямого пресування ТРП з вмістом лікарської речовини 0,25 % за масою з використанням процедури, встановленої для суміші з вмістом лікарської речовини 0,5 % за масою. В процесі виготовлення не виявлено жодних технічних обмежень. Результати, представлені в Таблиці 11, демонструють відповідні вимогам фізичні властивості. Хоча дані про однорідність суміші вказують на однорідний розподіл активного інгредієнта, для партії 7 з найменшим заявленим вмістом лікарської речовини експериментально визначено занижений вміст цієї речовини, можливо внаслідок втрати активного інгредієнта в процесі змішування/помелу. У разі напівпромислового пресування в процесі змішування до введення змащувальної речовини, зразки сумішей, відібрані через 20, 30 і 40 хвилин, демонструють прийнятні величини однорідності суміші, як показано нижче.

Однорідність суміші ( % від заявленого вмісту)	Час відбору проби	20 хв	30 хв	40 хв
	Середнє ( % )	101,4	99,1	98,3
	Мінімальне значення ( % )	99,3	97,2	95,9
	Максимальне значення ( % )	104,3	100,6	100,1
	ОСО ( % )	1,4	1,4	1,3

Приклад 15. Пресування ТРП з прикладів 13 і 14

Партії ТРП з дозуванням 0,75 мг, 4,5 кг і 6 мг пресують, використовуючи один і той же роторний таблетковий прес (Beta Press), оснащений одним і тим же фідером, що подає, і одним і тим же комплектом інструментів (інструменти розміру В, кругла плоска радіусна кромка, 9,5 мм) і за одних і тих же умов пресування, як вже описано для ТРП з дозуванням 1,5 мг або 3 мг. Маса, час розпадання, стиранисть, твердість і товщина пресованих таблеток з дозуванням 0,75 мг, 4,5 мг і 6 мг відповідають вимогам специфікації. Фізичні властивості таблеток подібні і порівняні з властивостями таблеток з іншими дозуваннями. Результати визначення вмісту діючої речовини та однорідності складу для ТРП з дозуванням 0,75 мг вказують на низький вміст діючої речовини, що підтверджує низьку однорідність суміші, що описано вище.

ТРП з дозуванням 1,5 мг пресують з використанням промислового таблеткового преса Korsch XL 400, оснащеному комплектом інструментів розміру D з круглою плоскою радіусною кромкою (9,5 мм), що працює зі швидкістю 1015 таблеток в хвилину. Маса, час розпадання,

стираність, твердість і товщина пресованих таблеток відповідають всім вимогам специфікації. Фізичні властивості таблеток подібні і порівняні з властивостями таблеток з такими ж дозуваннями або іншими дозуваннями, виготовленими в малому масштабі. Результати визначення вмісту діючої речовини та однорідності складу підтверджують результати визначення однорідності суміші, отже, ТРП відповідають всім вимогам специфікації для продукції. Збільшення масштабу виробництва демонструє, що поточне дрібномасштабне виробництво при вмісті лікарської речовини 0,5 % за масою або вище можливо розширити. Порівнянні/подібні результати, отримані для близьких дозувань, і узгодженість результатів, отриманих для різних розмірів партій, щонайменше при вмісті діючої речовини 0,5 % за масою або вище, вказують на робастний, придатний процес прямого пресування для виробництва ТРП з дозуванням від 1,5 мг до 6 мг або з вмістом лікарської речовини від 0,5 % до 2 % за масою. Такий мінімальний вміст лікарської речовини в минулому було можливо отримати тільки за допомогою розпилювальної грануляції, розпорошуючи розчин лікарської речовини при грануляції всіх компонентів таблетки крім змащувальної речовини.

Таблиця 10

Композиції сумішей для пресування ТРП, що містять флутиказон:  
0,75 мг (партія 7), 4,5 мг (партія 8), 6 мг (партія 9) і 1,5 мг (партія 10)

Інгредієнти (мг)	ТРП, що містять флутиказон				
	0,75мг партія 7		4,5 мг партія 8	6,0 мг партія 9	1,5 мг партія 10
№ партії ТРП	(%/таблетка)	(мг/таблетка)	(мг/таблетка)	(мг/таблетка)	(мг/таблетка)
Тонкоподрібнений флутиказону пропіонат, фармакопея США	0,25	0,75	4,50	6,00	1,50
Колоїдний диоксид кремнію, Національний формуляр	0,30	0,90	0,90	0,90	0,90
Силікатована мікрокристалічна целюлоза, Національний формуляр	10,00	30,0	30,00	30,00	30,00
Кросповідон, Національний формуляр	7,50	22,50	22,50	22,50	22,50
Сукралоза, Національний формуляр	0,40	1,20	1,20	1,20	1,20
Висушений розпиленням маніт, фармакопея США	30,05	90,15	86,40	84,90	89,40
Гранули, що швидко диспергуються	50,00	150,00	150,00	150,0	150,0
Стеарилфумарат натрію, Національний формуляр	1,50	4,50	4,50	4,50	4,50
Усього	100,00	300,0	300,0	300,0	300,0

Таблиця 11

Результати визначення фізичних властивостей/однорідності у сумішах для пресування ТРП, що містять флутиказон, 0,75 мг, 4,5 мг і 6 мг

Випробування	Параметри		Партія суміші №		
			0,75 мг партія 7	4,5 мг партія 8	6,0 мг партія 9
Об'ємна / насипна густина, методика 1 <616> фармакопеї США	Об'ємна густина		0,56	0,55	0,55
	Насипна густина		0,75	0,73	0,75
	Відношення Хауснера		1,33	1,33	1,35
Визначення розміру частинок	Сито №	Розмір частинок (мкм)	Залишилось, %	Залишилось, %	Залишилось, %
	20	840	0,6	0,6	0,6
	40	425	10,0	9,8	7,6
	60	250	16,9	16,7	15,1
	80	180	20,2	19,2	18,5
	100	150	9,3	9,3	9,4
	200	75	25,2	26,9	28,4
	піддон	20	17,8	17,5	20,5
Втрати при висушуванні, <921>, фармакопея США (по Карлу Фішеру)			1,4	1,8	1,5
Визначення сипучості	Кут природного укосу		82,6	83,9	83,2
	Індекс сипучості		1,01	1,02	1,01
	Характеристики сипучості		Дуже добрі	Дуже добрі	Середні
Однорідність суміші	Тривалість перемішування		Перемішування (40 хв) після введення змашувальної речовини		
	Середнє, %		91,3	97,1	98,7
	Мінімальне значення, %		88,5	94,7	94,7
	Максимальне значення, %		94,1	98,7	100,4
	ОСО, %		2,2	1,3	2,1

Таблиця 12

Характеристики процесу пресування і результати хімічних/фізичних випробувань для ТРП, що містять флутиказон

	ТРП			
Параметри пресування	0,75 мг партія 7	4,5 мг партія 8	6 мг партія 9	1,5 мг партія 10
Сила пресування (кН)	5,3-5,6	5,0-5,2	5,2-5,3	4,8-5,1
Сила попереднього пресування (кН)	2,0	1,5-1,7	1,5	1,3-1,4
Середня маса, мг (ОСО, %)*	302,3 (0,56)	301,9 (0,84)	300,6 (0,54)	301,2 (0,76)
	297,3 (0,58)	301,7 (0,94)	303,6 (0,42)	302,2 (0,40)
	296,4 (0,40)	303,2 (0,77)	299,6 (0,76)	302,1 (0,33)
Твердість мін.-макс. (кілопонт)*	3,70 (2,4-5,9)	3,35 (3,0-3,9)	4,34(3,8-4,8)	5,45 (4,9-5,8)
	3,57 (2,4-5,9)	3,72 (2,8-4,4)	3,13 (2,3-3,4)	4,92 (3,8-5,5)
	2,95 (2,8-3,2)	3,75 (3,1-4,6)	3,14(2,1-4,0)	4,91 (4,6-5,4)
Товщина мін.-макс. (мм)	4,15-4,41	4,01-4,12	4,01-4,19	4,01-4,04
Стираність ( %) Початок/Середина/Кінець	0,2/0,2/0,3	0,5/0,2/0,3	0,5/0,5/0,3	0,0/0,1/0,0
Здатність до розпаду - Початок (с)	10	15	15	12
Здатність до розпаду - Кінець (с)	10	14	16	14
Кількісний аналіз, % от заявленого вмісту	95,5-95,6	98,6	99,3-100,1	97,2-99,3
Родинні домішки ( %) - ОБУ				
Невідома 0,79		НО	НО	0,18
Невідома 0,89/0,90		НО/0,10	НО/НО	<0,10/0,11
Невідома 1,58/1,84		НО/НО	НО/НО	<0,10/ <0,10
Усього		0,10	<0,10	0,29
Час	Розчинність, %			
10 хв	58 (1,9)	46 (2,6)	46 (3,1)	64 (2,5)
20 хв	72 (1,1)	74 (15,2)	66 (1,1)	82 (0,9)
30 хв	79 (0,9)	85 (8,8)	77 (1,2)	90 (1,2)
45 хв	84 (0,8)	89 (2,8)	86 (1,5)	93 (1,0)
60 хв	86 (0,6)	92 (1,0)	91 (1,4)	95 (1,0)

\* —>Визначено на початку, у середині і наприкінці пресування; НО -> не виявлено

Вивчено стабільність партії 7 (0,75 мг), партії 8 (4,5 мг) і партії 9 (6 мг) ТРП, що містять флутиказон; ці партії упаковують у флакони з ПВП місткістю 30 см<sup>3</sup> (30 таблеток/флакон) з



віскозним джгутом і пакетом вологопоглинача силікагелю масою 0,5 г (Sorb-it, 1/2 г пакет). Усі ТРП стабільні за умов випробувань методом "прискороного старіння" (40 °C/відносна вологість 75 %) протягом 6 місяців, а також за умов довгострокових випробувань (25 °C / відносна вологість 60 %) протягом 9 місяців; всі величини, визначені в конкретні моменти часу (T=0, 1 місяць, 2 місяці, 3 місяці, 6 місяців, 9 місяців), відповідають критеріям прийнятності (здатність до розпаду: не більш ніж 30 с, кількісний аналіз на вміст діючої речовини: не менш ніж 90, 0 % і не більш ніж 110,0 %, кожна домішка: не більш ніж 0,5 %, загальний вміст домішок: не більш ніж 1,5 %. Фізичні властивості, такі як зовнішній вигляд, твердість, стираність і час розпаду, для всіх умов випробування стабільності також можна порівняти з вихідними величинами для відповідних ТРП, що містять флутиказон.

Хоча винахід описано по відношенню до конкретних варіантів реалізації, представлених в даному документі, зрозуміло, що він припускає додаткові зміни, і передбачається, що дана заявка передбачає будь-яке застосування винаходу або будь-які різновиди та адаптації, загалом, що випливають з принципів винаходу і що включають такі відступи від даного опису, які підпадають під відому або загальноприйнятну практику в галузі техніки, до якої належить винахід, що може бути застосоване до суттєвих ознак, вищевикладених в даному документі, і що впливає далі з формули винаходу. Яка додається.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція у формі таблетки, яка розпадається перорально, що містить:
  - а) кортикостероїд місцевої дії або фармацевтично прийнятну сіль, сольват, естер або поліморфну модифікацію, що адсорбуються на фармацевтично прийнятному носії; та
  - б) мікрогранули, які швидко диспергуються, що містять альдит або сахарид, або їх суміш і щонайменше один розпушувач,
 де вищевказаний кортикостероїд або фармацевтично прийнятна сіль, сольват, естер або поліморфна модифікація - в кількості приблизно 5 % або менше від маси композиції, де вищевказаний кортикостероїд вибраний з групи, що складається з будезоніду, флутиказону, флунізоліду, ціклесоніду, мометазону, беклометазону, та, де фармацевтично прийнятний носій вибраний з групи, що складається з мікрокристалічної целюлози, силікатованої мікрокристалічної целюлози, прежелатинізованого крохмалю, кукурудзяного крохмалю, колоїдного діоксиду кремнію або аморфного силікату магнію алюмінію.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що таблетка, яка перорально розпадається, розпадається протягом 30 секунд при визначенні часу розпаду відповідно до методики <701> Фармакопеї США.
3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що таблетка, яка перорально розпадається, розпадається протягом 60 секунд при контакті зі слиною в ротовій порожнині пацієнта, який цього потребує.
4. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що носій являє собою силікатовану мікрокристалічну целюлозу.
5. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що альдит або сахарид і розпушувач присутні в співвідношенні альдиту або сахариду і розпушувача від 90:10 до 99:1.
6. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вищезазначений кортикостероїд являє собою флутиказон.
7. Фармацевтична композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що вищезазначений кортикостероїд являє собою флутиказону пропіонат.
8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, яка **відрізняється** тим, що кортикостероїд місцевої дії знаходиться в композиції в кількості приблизно 3 % від маси або менше.
9. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, яка **відрізняється** тим, що кортикостероїд місцевої дії знаходиться в композиції в кількості приблизно 1,5 % від маси або менше.
10. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, яка **відрізняється** тим, що кортикостероїд місцевої дії знаходиться в композиції в кількості приблизно 1 % від маси або менше.
11. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, яка **відрізняється** тим, що кортикостероїд місцевої дії знаходиться в композиції в кількості приблизно 0,5 % від маси або менше.
12. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, яка **відрізняється** тим, що кортикостероїд місцевої дії знаходиться в композиції в кількості приблизно 4,5 мг.

13. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4 або 5, яка **відрізняється** тим, що кортикостероїд місцевої дії знаходиться в композиції в кількості приблизно 3 мг.
14. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4 або 5, яка **відрізняється** тим, що кортикостероїд місцевої дії знаходиться в композиції в кількості приблизно 1,5 мг.
15. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, яка **відрізняється** тим, що кортикостероїд місцевої дії знаходиться в композиції в кількості приблизно 6 мг.
16. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4 або 5, яка **відрізняється** тим, що кортикостероїд місцевої дії являє собою флутиказону пропіонат, який присутній в композиції в кількості від 0,05 до приблизно 15 мг при вмісті лікарської речовини від приблизно 0,16 до 5 % від маси композиції.
17. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4 або 5, яка **відрізняється** тим, що кортикостероїд місцевої дії являє собою флутиказону пропіонат, який присутній в композиції в кількості від 0,75 до приблизно 4,5 мг при вмісті лікарської речовини від приблизно 0,25 до 1,5 % від маси композиції.
18. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4 або 5, яка **відрізняється** тим, що кортикостероїд місцевої дії являє собою флутиказону пропіонат, який присутній в композиції в кількості від 0,05 до приблизно 18 мг при вмісті лікарської речовини від приблизно 0,125 до 5 % від маси композиції.
19. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 або 18, яка **відрізняється** тим, що кортикостероїд тонко подрібнений і розмір його частинок становить не більше 50 мкм.
20. Фармацевтична композиція за п. 19, яка **відрізняється** тим, що середній розмір частинок кортикостероїду становить не більше 10 мкм.
21. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20, яка **відрізняється** тим, що композиція додатково містить адгезивний агент.
22. Фармацевтична композиція за п. 21, яка **відрізняється** тим, що адгезивний агент вибраний з групи, що складається з комплексу сульфату алюмінію з сахарозою, хітозану та його похідних, полівінілпіролідону, метилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, гідроксіетилетилцелюлози, натрійкарбоксиметилцелюлози, поперечнозшиті поліакрилової кислоти, поперечнозшитих поліакрилатів, кополімерів аміноалкілметакрилату, полімерів карбополу, гідрофільних полісахаридних камедей, мальтодекстрину, пектинів, ксантанових камедей, альгінової кислоти, модифікованих альгінових кислот та їх комбінацій.
23. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 або 22, яка **відрізняється** тим, що розпушувач вибраний з групи, що складається з кросповідону, крохмальгліколяту натрію, поперечнозшиті карбоксиметилцелюлози і гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення.
24. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 або 23, яка **відрізняється** тим, що альдит або сахарид вибраний з групи, що складається з сукралози, лактози, сахарози, мальтози, маніту, сорбіту, ксиліту, мальтити та їх сумішей.
25. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24, яка додатково містить сипучий альдит або сахарид, вибраний з групи, що складається з висушеного розпиленням маніту, висушеної розпиленням лактози та їх комбінацій.
26. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 або 25, яка додатково містить змащувальну речовину, вибрану з групи, що складається зі стеарату магнію, стеаринової кислоти, стеарилфумарату натрію, гліцерилбегенату та їх суміші.
27. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 або 26, яка додатково містить щонайменше один протигрибковий агент.
28. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 або 26, яка додатково містить щонайменше один противірусний агент.
29. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 або 28, яка **відрізняється** тим, що мікрогранули, які швидко диспергуються, додатково містять добавку з подвійною функцією, а співвідношення альдиту або сахариду і розпушувача і до добавки з подвійною функцією становить від 88:10:2 до 98,5:1:0,5.

30. Фармацевтична композиція за п. 29, яка **відрізняється** тим, що добавку з подвійною функцією вибирають з групи, що складається з прежелатинізованого крохмалю, гідроксипропілцелюлози і тому подібного.

31. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 5, 6, 7, 8, 9, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 або 30, яка **відрізняється** тим, що середній розмір частинок кортикостероїду становить менш ніж приблизно 10 мкм, середній розмір частинок мікрогранул, які швидко диспергуються, становить менш ніж приблизно 300 мкм, а середній розмір частинок альдиту і/або сахариду становить менш ніж приблизно 30 мкм.

32. Фармацевтична композиція за п. 31, яка **відрізняється** тим, що кортикостероїд являє собою флутиказону пропіонат з розміром частинок менше 5 мкм, носій являє собою силікатовану мікрокристалічну целюлозу, мікрогранули, які швидко диспергуються, складаються з маніту і кросповідону, сипучий альдит являє собою висушений розпиленням маніт, а змащувальна речовина являє собою стеарилфумарат натрію.

33. Спосіб лікування запального патологічного стану шлунково-кишкового тракту, що включає введення індивіду, якому це необхідно, фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32.

34. Спосіб за п. 33, який **відрізняється** тим, що зазначений патологічний стан шлунково-кишкового тракту включає запалення стравоходу.

35. Спосіб за п. 34, який **відрізняється** тим, що зазначений патологічний стан являє собою еозинофільний езофагіт.

36. Спосіб за п. 35, який **відрізняється** тим, що зазначений патологічний стан включає запалення голосової щілини, надгортанника, мигдалин або ротової частини глотки.

37. Спосіб за п. 36, який **відрізняється** тим, що зазначений патологічний стан являє собою вірусний або бактеріальний фарингіт, гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), неерозивну рефлюксну хворобу (НЕРХ) або ерозивний езофагіт.

38. Спосіб отримання фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, що включає стадії:

- a) приготування мікрогранул, які швидко диспергуються;
- b) приготування проміжної суміші 1 шляхом змішування фармацевтично прийнятного носія для адсорбції кортикостероїду, кортикостероїду і речовини, що сприяє ковзанню;
- c) приготування проміжної суміші 2 шляхом змішування наповнювача, проміжної суміші 1, отриманої на стадії b), розпушувача і підсолоджувачів;
- d) приготування цільової суміші для пресування шляхом змішування гранул, які швидко диспергуються, отриманих на стадії a), змащувальної речовини, проміжної суміші 2, отриманої на стадії c), та наповнювача;
- e) отримання таблеток шляхом пресування суміші, отриманої на стадії d).

39. Спосіб за п. 38, який включає стадії:

- a) приготування мікрогранул, які швидко диспергуються;
- b) приготування проміжної суміші 1 шляхом змішування силікатованої мікрокристалічної целюлози, тонкоподрібненого флутиказону пропіонату та колоїдного діоксиду кремнію;
- c) приготування проміжної суміші 2 шляхом змішування маніту, проміжної суміші 1, отриманої на стадії b), кросповідону і порошку сукралози;
- d) приготування готової суміші для пресування шляхом змішування гранул, які швидко диспергуються, отриманих на стадії a), стеарилфумарату натрію, проміжної суміші 2, отриманої на стадії c), альдиту або маніту для промивання;
- e) отримання таблеток шляхом пресування суміші, отриманої на стадії d).

40. Спосіб за п. 38, який включає стадії:

- a) приготування мікрогранул, які швидко диспергуються;
- b) приготування проміжної суміші 1, що включає завантаження в змішувач четвертої частини загальної кількості фармацевтично прийнятного носія для адсорбції кортикостероїду, кортикостероїду, речовини, що сприяє ковзанню, і ще однієї чверті загальної кількості фармацевтично прийнятного носія для адсорбції кортикостероїду, та перемішування отриманої комбінації;
- c) приготування проміжної суміші 2 шляхом завантаження в гранулятор з великим зусиллям зсуву сипучого наповнювача, проміжної суміші 1, половини загальної кількості фармацевтично прийнятного носія для адсорбції кортикостероїду, розпушувача та підсолоджувача, та перемішування отриманої комбінації;
- d) приготування цільової суміші для пресування шляхом завантаження в змішувач половини загальної кількості гранул, які швидко диспергуються, отриманих на стадії a), змащувальної

речовини, проміжної суміші 2, отриманої на стадії с), і половини, що залишилася, гранул, які швидко диспергуються, отриманих на стадії а), та перемішування отриманої комбінації для забезпечення суміші для пресування; та

е) отримання таблеток, які розпадаються перорально, шляхом пресування суміші для пресування, отриманої на стадії d).

41. Спосіб за п. 40, який включає стадії:

а) приготування мікрогранул, які швидко диспергуються;

б) приготування проміжної суміші 1 шляхом завантаження в змішувач четвертої частини загальної кількості силікатованої мікрокристалічної целюлози (СМКЦ), тонкоподрібненого флутиказону пропіонату, колоїдного діоксиду кремнію та ще четвертої частини загальної кількості СМКЦ і перемішування отриманої комбінації;

с) приготування проміжної суміші 2 шляхом завантаження в гранулятор з великим зусиллям зсуву висушеного розпиленням маніту, проміжної суміші 1, половини загальної кількості СМКЦ, що залишилася, кросповідону і порошку сукралози і перемішування отриманої комбінації;

д) приготування цільової суміші для пресування, що включає завантаження в V-подібний змішувач половини гранул, які швидко диспергуються, отриманих на стадії а), стеарилфумарату натрію, проміжної суміші 2, отриманої на стадії с), і половини, що залишилася, гранул, які швидко диспергуються, отриманих на стадії а), і перемішування отриманої комбінації;

е) отримання таблеток, які розпадаються перорально, шляхом пресування суміші для пресування, отриманої на стадії d).

42. Спосіб за п. 38, який включає стадії:

а) приготування мікрогранул, які швидко диспергуються, із середнім розміром частинок не більш ніж приблизно 400 мкм за допомогою грануляції одного або більше альдитів і/або сахаридів, кожен з яких має частинки із середнім діаметром не більш ніж приблизно 30 мкм, з розпушувачем в присутності води або суміші спирт-вода, а потім висушування грануляту,

б) приготування розмеленої проміжної суміші 1 шляхом змішування фармацевтично прийняттого носія для адсорбції кортикостероїду, кортикостероїду і речовини, що сприяє ковзанню, в змішувачі, і подальшого розмелювання отриманої суміші на млині тонкого помелу, оснащеному ситом 30 меш,

с) приготування розмеленої проміжної суміші 2 шляхом змішування половини загальної кількості наповнювача, який є вільносіпучим манітом, проміжної суміші 1, отриманої на стадії б), розпушувача і підсолоджувача в змішувачі, подальшого розмелювання отриманої суміші на млині тонкого помелу, оснащеному ситом 30 меш і промивання млина половиною, що залишилася, загальної кількості вільносіпучого маніту,

д) приготування суміші для пресування шляхом змішування гранул, які швидко диспергуються, отриманих на стадії а), змащувальної речовини, розмеленої проміжної суміші 2, отриманої на стадії с) та промитого вільносіпучого маніту;

е) отримання таблеток, що розпадаються перорально, шляхом пресування суміші для пресування, отриманої на стадії d).

43. Спосіб за п. 42, який включає стадії:

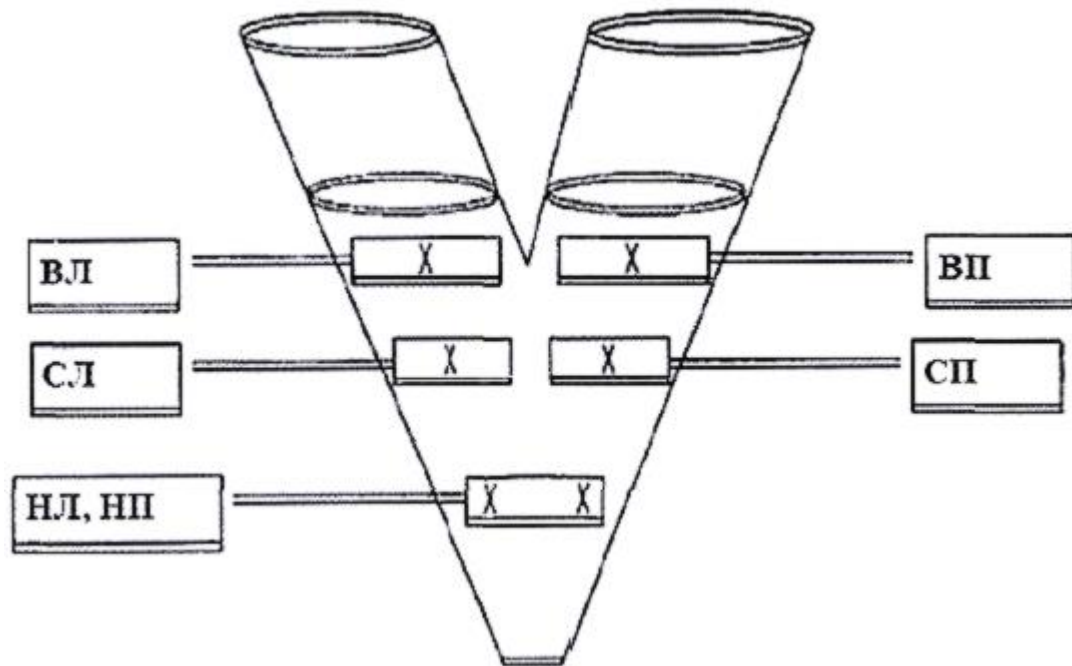
а) приготування мікрогранул, які швидко диспергуються, або грануляту із середнім розміром частинок не більш ніж приблизно 400 мкм за допомогою грануляції одного або більше альдитів і/або сахаридів, кожен з яких має частинки із середнім діаметром не більш ніж приблизно 30 мкм, з кросповідону в присутності води або суміші спирт-вода, а потім висушування грануляту;

б) приготування розмеленої проміжної суміші 1 шляхом змішування силікатованої мікрокристалічної целюлози, тонкоподрібненого флутиказону пропіонату та колоїдного діоксиду кремнію в змішувачі, і подальшого розмелювання на млині тонкого помелу, оснащеному ситом 30 меш;

с) приготування розмеленої проміжної суміші 2 шляхом змішування половини загальної кількості вільносіпучого маніту, проміжної суміші 1, отриманої на стадії б), кросповідону і порошку сукралози в змішувачі, подальшого розмелювання на млині тонкого помелу, оснащеному ситом 30 меш, і промивання млина половиною, що залишилася, загальної кількості вільносіпучого маніту;

д) приготування суміші для пресування шляхом змішування гранул, які швидко диспергуються, отриманих на стадії а), стеарилфумарату натрію, розмеленої проміжної суміші 2, отриманої на стадії с), та промитого вільносіпучого маніту;

е) отримання таблеток, які розпадаються перорально, шляхом пресування суміші для пресування, отриманої на стадії d).



---

Комп'ютерна верстка В. Юкін

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601