(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191153 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.04

(22) Дата подачи заявки
2019.12.18

(51) Int. Cl. ***C07H 19/056*** (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) АМОРФНАЯ ФОРМА 5-БРОМПИРИДИН-3-ИЛ-3-ДЕЗОКСИ-3-[4-(3,4,5-ТРИФТОРФЕНИЛ)-1Н-1,2,3-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ]-1-ТИО-АЛЬФА-D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИДА

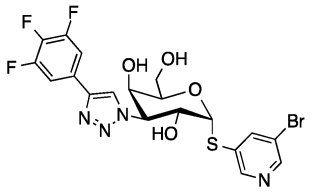
(31) **18213993.1; 19159222.9; 19159227.8**
(32) **2018.12.19; 2019.02.25; 2019.02.25**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2019/085912**
(87) **WO 2020/127461 2020.06.25**

(71) Заявитель:
ГАЛЕКТО БИОТЕК АБ (DK)

(72) Изобретатель:
Гравелле Лиз (DK), Тимминс Питер (GB), Педерсен Андерс (DK)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к стабилизированной аморфной форме соединения формулы (I)



а также композициям для перорального приема, содержащим соединение формулы (I) в терапевтически эффективном количестве.

202191153 A1

202191153 A1

АМОРФНАЯ ФОРМА 5-БРОМПИРИДИН-3-ИЛ-3-ДЕЗОКСИ-3-[4-(3,4,5-ТРИФТОРФЕНИЛ)-1Н-1,2,3-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ]-1-ТИО-АЛЬФА-D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИДА

Область техники

Настоящее изобретение относится к аморфной форме соединения формулы I. Аморфная форма соединения формулы I может быть стабилизирована полимерами при напылении на инертные частицы, а также при получении в виде аморфной твердой дисперсии.

Уровень техники

Соединение формулы I было описано в международной патентной заявке WO2016120403 как ингибитор галектина 3, подходящий для лечения различных расстройств или заболеваний, как описано в указанной заявке. Соединение формулы I является высоко кристаллическим, но имеет относительно низкую растворимость, что затрудняет получение подходящего состава для токсикологических и клинических исследований.

Краткое описание изобретения

Подходы, относящиеся к аморфной форме, приведенные в настоящем описании, позволяют получить удобные лекарственные формы для лечения заболеваний у млекопитающих, таких как человек, что невозможно без настоящего изобретения. Таким образом, все описанные в настоящем документе заболевания, расстройства и/или патологические состояния можно лечить при помощи составов согласно настоящему изобретению.

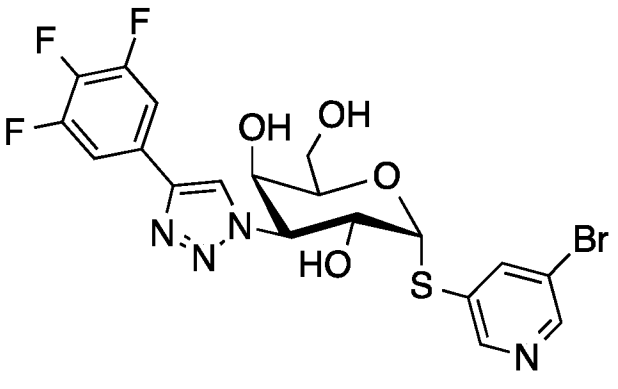
Характеризация соединения формулы I с помощью рентгеновской порошковой дифракции показывает, что оно является высоко кристаллическим. Высокая температура плавления 233,7 °C указывает на то, что оно образует очень стабильную кристаллическую структуру. Данные термогравиметрического анализа (ТГА) не показывают признаков гидратации, а динамическая сорбция паров (ДСП) показывает, что соединение формулы I не является гигроскопичным и не показывает признаков гидратообразования.

Для повышения растворимости соединения формулы I требуются вспомогательные вещества, и в этой связи было разработано несколько последовательных улучшений составов растворов для токсикологических исследований, поскольку были обнаружены проблемы с предельно допустимым воздействием и плохой переносимостью у более ранних составов в виде растворов.

Были разработаны и исследованы два разных аморфных состава, каждый из которых содержит аморфное соединение формулы I, а именно: 1) аморфная дисперсия, высушенная распылением (АВР), и 2) структурированная лекарственная композиция, полученная путем нанесения покрытия распылением/наслоения лекарственного средства - аморфного соединения формулы I, на инертные микросферы.

Было обнаружено, что один из АВР-составов стабилен в течение 4 недель при 25 °C/60 % отн. вл. и 40 °C/75 % отн. вл. Был получен один состав соединения формулы I с наслоенным лекарственным средством, нанесенным на инертные микросферы, и было обнаружено, что он стабилен в течение 12 месяцев при 25 °C/60 % отн. вл. и 6 месяцев при 40 °C/75 %.

В широком аспекте настоящее изобретение относится к аморфной форме соединения формулы I



(I).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей аморфную форму соединения формулы I и, необязательно, фармацевтически приемлемую добавку.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к жидкой композиции, содержащей смесь растворенного или диспергированного полимера для стабилизации аморфной формы соединения формулы I и раствора соединения формулы I, и, необязательно, раствор фармацевтически приемлемой добавки.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к аморфной твердой дисперсионной композиции, содержащей смесь аморфного соединения формулы I и полимера для стабилизации аморфной формы соединения формулы I, и, необязательно, фармацевтически приемлемую добавку. В одном варианте реализации смесь содержит массовое отношение аморфного соединения формулы I к полимеру в диапазоне от 1:0,5 до 1:5, например, от 1:1 до 1:3, например, 1:2. В другом варианте реализации содержание аморфного соединения формулы I составляет от 0,5 % масс./масс. до 90 % масс./масс., содержание полимера составляет по меньшей мере 0,1 % масс./масс., а необязательная фармацевтически приемлемая добавка составляет остальное до 100 % масс./масс.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции в виде таблетки или капсулы для перорального приема, содержащей композицию аморфной твердой дисперсии согласно настоящему изобретению. Как правило, настоящее изобретение относится к композиции в виде таблетки. В конкретном варианте реализации пероральная композиция, такая как таблетка или капсула, вводится один раз в сутки. В другом варианте реализации пероральная композиция, такая как таблетка или капсула, вводится два раза в сутки.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции с наслоенным лекарственным средством, содержащей а) инертную твердую сердцевину, имеющую внешнюю поверхность, и б) смесь аморфного соединения формулы I и полимера для стабилизации аморфной формы соединения формулы I и, необязательно, фармацевтически приемлемую добавку, причем указанная смесь представляет собой слой на внешней поверхности инертной твердой сердцевины. Обычно смесь наносят на поверхность инертной твердой сердцевины путем распыления раствора смеси в подходящем растворителе. В другом варианте реализации смесь содержит массовое отношение аморфного соединения формулы I к полимеру в диапазоне от 1:0,5 до 1:5, например, от 1:1 до 1:3, например, 1:2. В другом варианте реализации содержание аморфного соединения формулы I составляет от 0,5 % масс./масс. до 20 % масс./масс., содержание полимера составляет от 1 %

масс./масс. до 40 % масс./масс., содержание инертной твердой сердцевины составляет от 40 % масс./масс. до 98,5 % масс./масс., а необязательная фармацевтически приемлемая добавка составляет остальное до 100 % масс./масс.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции в виде капсулы для перорального приема, такого как один раз в сутки или два раза в сутки, содержащей композицию с наслоенным лекарственным средством согласно настоящему изобретению. Было обнаружено, что композицию с наслоенным лекарственным средством согласно настоящему изобретению можно будет легко заключить в капсулу с фармацевтической твердой оболочкой, вручную или с помощью подходящего производственного оборудования, и будет обеспечена возможность подбора дозы, включенной в капсулу.

В вышеуказанных аспектах и вариантах реализации изобретения, в которых полимер для стабилизации аморфной формы соединения формулы I является частью композиции, указанный полимер выбран из группы, состоящей из одного или более полиэтиленгликоля (ПЭГ), карбоксиметилэтилцеллюлозы (КМЭЦ), этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ), метилцеллюлозы (МЦ), поливинилпирролидон винилацетата (ПВПВА), поливинилпирролидона (ПВП), такого как (ПВП K30), кросповидона, гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы), например, гипромеллозы 603 (ГПМЦ 603), гипромеллозы 606 (ГПМЦ 606), гипромеллозы 615 (ГПМЦ 615), гипромеллозы фталата-55 (ГФ-55) и гипромеллозы ацетата-сукцината–LF (ГПМЦАС-LF), эудрагита L100-55 (Eudragit L100-55), полоксамера и гелюцира 44/14 (Gelucire 44/14), предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы, такой как ГПМЦ 603.

В другом варианте реализации присутствует фармацевтически приемлемая добавка. При нанесении слоя в композиции с наслоенным лекарственным средством согласно настоящему изобретению добавка может содержать порообразующее вспомогательное вещество. Когда присутствует порообразующее вспомогательное вещество, его содержание в слое обычно составляет до 20 % масс./масс. Порообразующие вспомогательные вещества, применяемые в настоящем документе, известны специалисту в данной области техники и в одном варианте реализации выбраны из группы, состоящей из дигидрофосфата кальция, лактозы, гидроксипропилцеллюлозы и микрокристаллической целлюлозы, также включающей их смеси.

В вышеуказанных аспектах и вариантах реализации изобретения, в которых инертная твердая сердцевина является частью композиции, инертная твердая сердцевина изготовлена из материала, выбранного из группы, состоящей из сахаров, таких как крахмал и сахароза, и микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), предпочтительно МКЦ.

В другом варианте реализации изобретения инертная твердая сердцевина имеет размер в диапазоне от 50 до 2000 мкм, например, от 100 до 1400 мкм.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения жидкой композиции, содержащей смесь растворенного или диспергированного полимера для стабилизации аморфной формы соединения формулы I и раствора соединения формулы I и, необязательно, раствор фармацевтически приемлемой добавки, включающему стадии:

а) получение раствора или дисперсии полимера и растворение соединения формулы I в указанном растворе или дисперсии, и необязательное растворение фармацевтически приемлемой добавки в указанном растворе или дисперсии, с получением таким образом жидкой композиции; или

б) получение первого раствора или дисперсии полимера и второго раствора соединения формулы I и смешивание указанных первого и второго растворов, и необязательное растворение фармацевтически приемлемой добавки в первом или втором растворе или дисперсии или в полученной смеси, с получением таким образом жидкой композиции.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения аморфной твердой дисперсионной композиции, содержащей смесь аморфного соединения формулы I и полимера для стабилизации аморфной формы соединения формулы I, и, необязательно, фармацевтически приемлемую добавку, включающему стадии:

распылительной сушки жидкой композиции, содержащей смесь растворенного или диспергированного полимера для стабилизации аморфной формы соединения формулы I и раствора соединения формулы I, и, необязательно, раствор фармацевтически приемлемой добавки; и сбора аморфной твердой дисперсионной композиции.

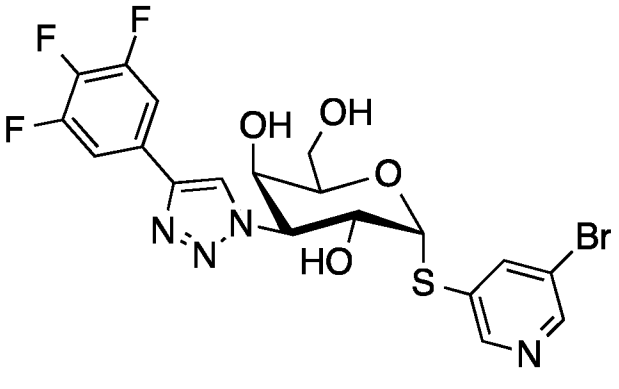
В данном контексте и во всем описании и формуле изобретения «твердая дисперсия» означает сухую композицию, такую как сухой порошок.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения композиции с наслоенным лекарственным средством, содержащей а) инертную твердую сердце-

вину, имеющую внешнюю поверхность, и б) смесь аморфного соединения формулы I, полимера для стабилизации аморфной формы соединения формулы I и, необязательно, фармацевтически приемлемую добавку, при этом указанная смесь нанесена в виде слоя на внешнюю поверхность инертной твердой сердцевины, включающему стадии:

напыления жидкой композиции, содержащей смесь растворенного или диспергированного полимера для стабилизации аморфной формы соединения формулы I и раствора соединения формулы I, и, необязательно, раствора фармацевтически приемлемой добавки, на инертную твердую сердцевину, и сбор композиции со слоем лекарственного средства. В одном варианте реализации распыление представляет собой нанесение покрытия распылением или нанесение покрытия в псевдоожиженном слое.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции для перорального приема, содержащей соединение формулы I



(I),

и, необязательно, фармацевтически приемлемую добавку, при этом содержание соединения формулы I составляет от 0,1 до 1000 мг, таком как от 1 до 1000 мг. Предпочтительно композиция представляет собой твердую композицию для перорального приема, такую как таблетка или капсула. Как правило, одна таблетка или одна капсула представляет собой одну единичную дозированную форму, которая содержит определенное количество соединения формулы I. Однако для лечения можно вводить одну или более единичных дозировок, таких как от 1 до 4 единичных дозировок, например, капсулу, содержащую 5 мг соединения формулы I, или 4 капсулы, каждая из которых содержит 5 мг, составляя введенную дозировку до 20 мг.

В одном варианте реализации пероральная композиция представляет собой единичную дозированную форму.

В другом варианте реализации содержание соединения формулы I составляет от 5 до 900 мг, например, от 10 до 800 мг, от 20 до 700 мг, от 30 до 600 мг, от 40 до 500 мг, от 50 до 400 мг, от 60 до 300 мг, от 70 до 200 мг, от 80 до 100 мг. В другом варианте реализации содержание соединения формулы I составляет от 0,1 мг до 1000 мг, например, от 0,1 до 1 мг, например, от 0,2 до 0,8 мг. Одним из примеров является введение 5 мг соединения формулы I, другим примером является введение 20 мг соединения формулы I, еще одним примером является введение 50 мг соединения формулы I, и еще одним примером является введение 200 мг соединения формулы I. Каждая единичная доза может содержать от 1 мг до 200 мг, например, введение 20 мг может быть осуществлено путем получения субъектом-человеком 4 капсул, каждая из которых содержит 5 мг соединения формулы I.

В другом варианте реализации содержание фармацевтически приемлемой добавки составляет от 0,1 до 99,5 % масс./масс, например, от 10 % масс./масс. до 99,5 % масс./масс., а содержание соединения формулы I составляет от 0,5 % масс./масс. до 90 % масс./масс.

В другом варианте реализации фармацевтически приемлемая добавка представляет собой одну или более добавку, выбранную из группы, состоящей из полиэтиленгликоля (ПЭГ), карбоксиметилэтилцеллюлозы (КМЭЦ), этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ), метилцеллюлозы (МЦ), поливинилпирролидон винилацетата (ПВП/ВА), поливинилпирролидона, гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллоза), гипромеллозы фталата, гипромеллозы ацетата-сукцината, эудрагита (Eudragit), гелюцира 44/14 (Gelucire 44/14), сахаров, таких как крахмал и сахароза, микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) и порообразующего вспомогательного вещества, такого как дигидрофосфат кальция, лактоза, гидроксипропилцеллюлоза и микрокристаллическая целлюлоза, а также их смесей.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции согласно настоящему изобретению и любому из вышеописанных вариантов реализации изобретения для применения в способе лечения у млекопитающего, такого как человек, заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из воспаления; фиброза, такого как фиброз легких, фиброз печени, фиброз почек, офтальмологический фиброз и фиброз кожи и сердца; рубцевания; образования келоидов; аномального рубцевания; хирургических спаек; септического шока; рака, такого как карциномы, саркомы, лейкозы и лимфомы, такие как Т-клеточные лимфомы; метастазирующих раковых заболеваний; аутоиммунных

заболеваний, таких как псориаз, ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка; метаболических расстройств; болезни сердца; сердечной недостаточности; патологического ангиогенеза, такого как офтальмологический ангиогенез, или заболевания или патологического состояния, связанного с офтальмологическим ангиогенезом, например, неоваскуляризации, связанной с раком; и офтальмологических заболеваний, таких как возрастная макулярная дегенерация и неоваскуляризация роговицы; атеросклероза; метаболических заболеваний, таких как диабет; диабета 2 типа; инсулинорезистентности; ожирения; диастолической сердечной недостаточности; астмы и других интерстициальных заболеваний легких, включая синдром Германски-Пудлака, мезотелиому; заболеваний печени, таких как неалкогольный стеатогепатит или неалкогольная жировая болезнь печени. В одном варианте реализации заболевание или расстройство представляет собой НАСГ. В другом варианте реализации заболевание или расстройство представляет собой рак. В другом варианте реализации заболевание или расстройство представляет собой фиброз почек. В одном варианте реализации композиция для перорального приема вводится один раз в сутки, например, от одной до четырех единичных доз один раз в сутки. В другом варианте реализации композиция для перорального приема вводится два раза в сутки, например, от одной до четырех единичных доз два раза в сутки. В частности, количество, вводимое один раз в сутки, составляет от 5 мг до 900 мг. В другом варианте реализации количество, вводимое один раз в сутки, составляет от 0,1 до 5 мг, например, от 0,1 до 1 мг. В частности, количество, вводимое два раза в сутки, составляет от 1 мг до 500 мг, например, от 5 мг до 200 мг.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из воспаления; фиброза, такого как фиброз легких, фиброз печени, фиброз почек, офтальмологический фиброз и фиброз кожи и сердца; рубцевания; образования келоидов; аномального рубцевания; хирургических спаек; септического шока; рака, такого как карциномы, саркомы, лейкозы и лимфомы, такие как Т-клеточные лимфомы; метастазирующих раковых заболеваний; аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка; метаболических расстройств; болезни сердца; сердечной недостаточности; патологического ангиогенеза, такого как офтальмологический ангиогенез или заболевание или патологическое состояние, связанное

с офтальмологическим ангиогенезом, например, неоваскуляризация, связанная с раком; и офтальмологических заболеваний, таких как возрастная макулярная дегенерация и неоваскуляризация роговицы; атеросклероза; метаболических заболеваний, таких как диабет; диабета 2 типа; инсулинорезистентности; ожирения; диастолической сердечной недостаточности; астмы и других интерстициальных заболеваний легких, включая синдром Германски-Пудлака, мезотелиомы; заболеваний печени, таких как неалкогольный стеатогепатит или неалкогольная жировая болезнь печени, у млекопитающего, включающему введение терапевтически эффективного количества композиции согласно настоящему изобретению, такой как аморфная твердая дисперсионная композиция или композиция с наслоенным лекарственным средством, и согласно любому из вышеописанных вариантов реализации. В другом варианте реализации пероральная композиция вводится один раз в сутки или два раза в сутки, например, от одной до четырех единичных доз один раз в сутки или два раза в сутки. В частности, количество, вводимое один раз в сутки, составляет от 5 мг до 900 мг. В частности, количество, вводимое два раза в сутки, составляет от 1 мг до 500 мг, например, от 5 мг до 200 мг.

В варианте реализации способа лечения композиция содержит соединение формулы I в количестве от 5 до 900 мг, таком как 10-800 мг, 20-700 мг, от 30 до 600 мг, от 40 до 500 мг, от 50 до 400 мг, от 60 до 300 мг, от 70 до 200 мг. В другом варианте реализации вводится от 1 до 4 единичных доз соединения формулы I, таких как от 1 до 4 капсул или таблеток, каждая из которых содержит от 5 до 200 мг соединения формулы I, как например от 10 до 100 мг соединения формулы I.

Другой аспект настоящего изобретения относится к комбинированной терапии, включающей введение соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению вместе с терапевтически активным соединением, отличным от соединения формулы (I) (взаимозаменяемо с «другим терапевтически активным соединением»). В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) и другого терапевтически активного соединения для применения для лечения расстройства, которое касается связывания галектина-3 с лигандом, у млекопитающего. Указанные расстройства описаны ниже.

В одном варианте реализации настоящего изобретения терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) согласно настоящему

изобретению вводится млекопитающему, нуждающемуся в этом, в комбинации с другим терапевтически активным соединением. В другом варианте реализации изобретения указанная комбинация соединения формулы (I) совместно с другим терапевтически активным соединением вводится млекопитающему, страдающему расстройством, выбранным из группы, состоящей из воспаления; фиброза, такого как фиброз легких, фиброз печени, фиброз почек, офтальмологический фиброз и фиброз кожи и сердца; рубцевания; образования келоидов; аномального рубцевания; хирургических спаек; септического шока; рака, такого как карциномы, саркомы, лейкозы и лимфомы, такие как Т-клеточные лимфомы; метастазирующих раковых заболеваний; аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, анкилозирующего спондилита, системной красной волчанки; метаболических расстройств; болезни сердца; сердечной недостаточности; патологического ангиогенеза, такого как офтальмологический ангиогенез или заболевания или патологического состояния, связанного с офтальмологическим ангиогенезом, например, неоваскуляризации, связанной с раком; и офтальмологических заболеваний, таких как возрастная макулярная дегенерация и неоваскуляризация роговицы; метаболических заболеваний, таких как диабет; диабета 2 типа; инсулинорезистентности; ожирения; диастолической сердечной недостаточности; астмы и других интерстициальных заболеваний легких, включая синдром Германски-Пудлака, мезотелиомы; болезней печени, таких как неалкогольный стеатогепатит или неалкогольная болезнь печени.

Неограничивающая группа злокачественных новообразований, приведенная в качестве примеров злокачественных новообразований, которые можно лечить, сдерживать развитие и/или предотвращать путем введения соединения формулы (I) в комбинации с другим терапевтически активным соединением, выбрана из: карциномы толстой кишки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака предстательной железы, фибросаркомы, миксосаркомы, липосаркомы, хондросаркомы, остеогенной саркомы, хордомы, ангиосаркомы, эндотелиосаркомы, лимфангеосаркомы, лимфангоэндотелиальной саркомы, синовиомы, мезотелиомы, саркомы Юинга, лейомиосаркомы, рабдомиосаркомы, плоскоклеточной карциномы, базальноклеточной карциномы, аденокарциномы, карциномы потовых желез, карциномы сальных желез, папиллярной карциномы,

папиллярных аденокарцином, цистаденокарциномы, медуллярной карциномы, бронхогенной карциномы, почечноклеточной карциномы, карциномы желчных протоков, хориокарциномы, семиномы, эмбриональной карциномы, опухоли Вильмса, рака шейки матки, опухоли яичка, карциномы легкого, мелкоклеточной карциномы легкого, карциномы мочевого пузыря, эпителиальной карциномы, глиобластом, нейроном, краниофарингиом, шванном, глиомы, астроцитомы, медуллобластомы, краниофарингиомы, эпендимомы, пинеаломы, гемангиобластомы, акустической невриномы, олигодендроглиомы, менингиомы, меланомы, нейробластомы, ретинобластомы, лейкозов и лимфом, острого лимфоцитарного лейкоза и острой миелоцитарной истинной полицитемии, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрома и болезни тяжелых цепей, острых нелимфоцитарных лейкозов, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, болезни Ходжкина, неходжкинских лимфом, рака прямой кишки, рака мочевыводящих путей, рака матки, рака полости рта, рака кожи, рака желудка, опухолей головного мозга, рака печени, рака гортани, рака пищевода, рака молочной железы, детского острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ) с нулевым фенотипом, тимоцитарного ОЛЛ, В-клеточного ОЛЛ, острого миелоидного лейкоза, миеломоноцитарного лейкоза, острого мегакариоцитарного лейкоза, лимфомы Беркитта, острого миелоидного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза и Т-клеточного лейкоза, мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легкого, острого гранулоцитарного лейкоза, зародышевоклеточных опухолей, рака эндометрия, рака желудка, рака головы и шеи, хронического лимфоидного лейкоза, волосатоклеточного лейкоза и рака щитовидной железы.

В некоторых аспектах настоящего изобретения введение по меньшей мере одного соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента демонстрирует терапевтическую синергию. В некоторых аспектах способов согласно настоящему изобретению измеренная реакция на лечение, наблюдаемая после введения по меньшей мере одного соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению и дополнительного терапевтического агента, является улучшенной по сравнению с измеренной реакцией на лечение, наблюдаемой после введения по отдельности либо по меньшей мере одного соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению, либо указанного дополнительного терапевтического агента.

Другой аспект настоящего изобретения относится к комбинированной терапии, включающей введение соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению вместе с противофиброзным соединением, отличным от соединения формулы (I), млекопитающему, нуждающемуся в этом. В другом варианте реализации такое противофиброзное соединение может быть выбрано из следующей неограничивающей группы противофиброзных соединений: пирфенидон, нинтеданиб, симтузумаб (GS-6624, AB0024), BG00011 (STX100), PRM-151, PRM-167, PEG-F21, BMS-986020, FG-3019, MN-001, IW001, SAR156597, GSK2126458, PAT-1251 и PBI-4050.

Другой аспект настоящего изобретения относится к комбинированной терапии, включающей введение соединения формулы (I) в комбинации с другим традиционным средством лечения рака, таким как химиотерапия или лучевая терапия, или в комбинации с иммуностимулирующими веществами, генной терапией, лечением антителами и лечением с использованием дендритных клеток, млекопитающему, нуждающемуся в этом.

В одном варианте реализации соединение формулы (I) вводится вместе с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из противоопухолевого химиотерапевтического агента. В другом варианте реализации противоопухолевый химиотерапевтический агент выбран из: полностью транс-ретиноевой кислоты, актимида, азацитидина, азатиоприна, блеомицина, карбоплатина, капецитабина, цисплатина, хлорамбуцила, циклофосфамида, цитарабина, даунорубицина, доцетаксела, доксифлуридина, доксорубицина, эпирубицина, этопозида, флударабина, фторурацила, гемцитабина, гидроксимочевины, идарубицина, иринотекана, леналидомида, лейковорина, меклорэтамина, мелфалана, меркаптопурина, метотрексата, митоксантрона, оксалиплатина, паклитаксела, пеметрекседа, ревлимида, темозоломида, тенипозида, тиогуанина, валрубицина, винбластина, винкристина, виндезина и винорелбина. В одном варианте реализации химиотерапевтический агент для применения в комбинации с предложенным агентом в свою очередь может представлять собой комбинацию различных химиотерапевтических агентов. Подходящие комбинации включают FOLFOX и IFL. FOLFOX представляет собой комбинацию, которая включает 5-фторурацил (5-ФУ), лейковорин и оксалиплатин. Вариант лечения IFL включает иринотекан, 5-ФУ и лейковорин.

В другом варианте реализации настоящего изобретения другое традиционное противораковое лечение включает лучевую терапию. В некоторых вариантах реализации лучевая терапия включает локализованную лучевую терапию, направленную на опухоль. В некоторых вариантах реализации лучевая терапия включает облучение всего тела.

В других вариантах реализации настоящего изобретения другое средство лечения рака выбрано из группы иммуностимулирующих веществ, например, цитокинов и антител. Такие цитокины могут быть выбраны из группы, состоящей из, без ограничения: ГМ-КСФ, ИФН типа I, интерлейкина 21, интерлейкина 2, интерлейкина 12 и интерлейкина 15. Антитело предпочтительно представляет собой иммуностимулирующее антитело, такое как антитело анти-CD40 или анти-CTLA-4. Иммуностимулирующее вещество также может представлять собой вещество, способное истощать иммуноподавляющие клетки (например, регуляторные Т-клетки) или факторы, указанное вещество может представлять собой, например, убиквитинлигазы E3. Убиквитинлигазы E3 (HECT, RING и белки U-box) являются ключевыми молекулярными регуляторами функции иммунных клеток, и каждая из них может участвовать в регуляции иммунного ответа во время инфекции посредством направленного воздействия на специфические ингибирующие молекулы для протеолитического расщепления. В настоящее время некоторые белки E3 HECT и RING также связаны с активацией и сохранением иммунной аутотолерантности: каждый из белков c-Cbl, Cbl-b, GRAIL, Itch и Nedd4 подавляет выработку и пролиферацию фактора роста Т-клеток.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (I) вводится вместе с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из ингибитора контрольных точек. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор контрольных точек действует на одну или более из следующих мишеней, которые представлены в неограничивающей группе: CEACAM1, галектин-9, TIM3, CD80, CTLA4, PD-1, PD-L1, HVEM, BTLA, CD160, VISTA, B7-H4, B7-2, CD155, CD226, TIGIT, CD96, LAG3, GITF, OX40, CD137, CD40, IDO и TDO. Указанные мишени известны, и некоторые из указанных мишеней описаны в публикации Melero et al., Nature Reviews Cancer (2015). Примерами ингибиторов контрольных точек, вводимых вместе с соединением формулы (1), являются анти-PD-1: ниволумаб, пембролизумаб,

цемиплимаб. анти-PD-L1: атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб и один анти-CTLA-4: ипилимумаб. Каждый из этих ингибиторов контрольных точек может быть представлен в одном варианте реализации в комбинации с любым из соединений формулы (1).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (I) вводится вместе с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из ингибитора индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (I) вводится вместе с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из одного или более ингибиторов пути CTLA4. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути CTLA4 выбран из одного или более антител к CTLA4.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (I) вводится вместе с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из одного или более ингибиторов пути PD-1/PD-L. В некоторых вариантах реализации один или более ингибиторов пути PD-1/PD-L выбраны из одного или более антител к PD-1, PD-L1 и/или PD-L2.

Подробное описание

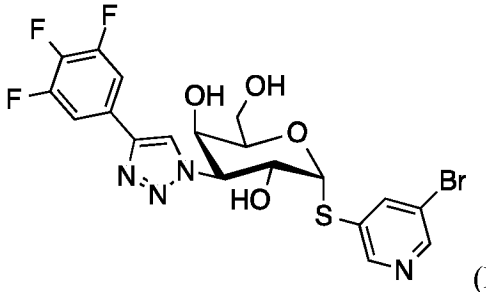
Соединение формулы I исследуют в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 1, в котором впервые у человека оценивают безопасность, переносимость и фармакокинетику перорально вводимого соединения формулы I у здоровых взрослых субъектов и взрослых субъектов с признаками подозреваемого неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и фиброза печени.

Данное исследование направлено на получение данных по безопасности, переносимости и фармакокинетике при пероральном приеме соединения формулы I в виде однократных доз и многократных доз здоровыми субъектами. Кроме того, была включена необязательная часть для получения данных по безопасности и переносимости при пероральном приеме соединения формулы I в виде многократных доз субъектами с подозрением на неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз печени.

На основании результатов первого исследования на людях с однократным и многократным увеличением дозы был сделан вывод о том, что соединение формулы (I) явля-

ется безопасным и хорошо переносится человеком, и благоприятные ФК параметры поддерживают дозирование один раз в сутки или два раза в сутки для определенного диапазона доз, как правило, от 5 мг до 200 мг один или два раза в сутки, например, от 10 мг до 100 мг два раза в сутки.

Соединение формулы (I) имеет химическое название (ИЮПАК) 5-бромпиридин-3-ил-3-дезокси-3-[4-(3,4,5-трифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-тио-α-D-галактопиранозид.



(I).

Указанное соединение упоминается в данном документе как «соединение формулы I».

В жидкой композиции, содержащей смесь растворенного или диспергированного полимера для стабилизации аморфной формы соединения формулы I и раствора соединения формулы I, полимер растворен или диспергирован в подходящем растворителе, который зависит от применяемого полимера. Специалист в данной области техники может легко подготовить скрининг различных растворителей, а также смесей растворителей для поиска оптимального растворителя, например, при применении ГПМЦ подходящими являются дихлорметан, этанол, вода или смесь воды и ацетона. Кроме того, соединение формулы I может быть растворено в различных растворителях, таких как ацетон, тетрагидрофуран, ДМСО, метанол, этанол, дихлорметан, и в этом случае специалист в данной области техники может выполнить скрининг подходящих растворителей или смесей растворителей для поиска оптимального растворителя. Например, для соединения формулы I предпочтительны ацетон и ТГФ, и, в частности, смесь ацетона с водой. Следует отметить, что полимер и соединение формулы I могут быть растворены в одном растворителе.

При получении жидкой композиции, содержащей смесь растворенного или диспергированного полимера для стабилизации аморфной формы соединения формулы I и рас-

твора соединения формулы I, и, необязательно, раствор фармацевтически приемлемой добавки, при этом указанный полимер растворен или диспергирован в первом растворителе, а соединение формулы I растворено во втором растворителе. Первый и второй растворители могут быть одинаковыми или разными. Например, полимер может быть растворен в растворителе, таком как смесь ацетона и воды, а соединение формулы I затем растворено в растворе того же растворителя, содержащем полимер. Порядок растворения полимера и соединения формулы I не является критически важным, однако в одном варианте реализации предпочтительно сначала растворять полимер, а затем соединение формулы I в растворителе, содержащем полимер, а во втором варианте реализации предпочтительно растворять полимер в одном растворителе и соединение формулы I в другом растворителе и смешивать два раствора. Необязательную фармацевтически приемлемую добавку растворяют в любом из растворов, таком как первый или второй раствор или дисперсия, или в смеси первого и второго раствора или дисперсии, или в растворе или дисперсии, содержащей полимер и/или соединение формулы I. Фармацевтически приемлемая добавка обычно выбрана из подходящих поверхностно-активных веществ и/или порообразующих вспомогательных веществ.

Аморфное соединение формулы I может быть стабилизировано в виде аморфной твердой дисперсии или в виде композиции с наслоенным лекарственным средством.

Таким образом, настоящее изобретение относится к аморфной твердой дисперсионной композиции, содержащей смесь аморфного соединения формулы I и полимера для стабилизации аморфной формы соединения формулы I. В состав композиции может быть включена необязательная фармацевтически приемлемая добавка.

Массовое отношение аморфного соединения формулы I к полимеру может быть модифицировано в зависимости от применяемого полимера для получения наиболее стабильного аморфного соединения формулы I, и подходящий диапазон составляет от 1:0,5 до 1:5. Для предотвращения перекристаллизации со временем аморфной формы соединения формулы I в аморфной твердой дисперсии более предпочтительное массовое соотношение составляет от 1:1 до 1:3, и было обнаружено, что наиболее оптимальное массовое соотношение составляет примерно 1:2. Кроме того, или независимо, содержание аморфного соединения формулы I составляет от 0,5 % масс./масс. до 90 % масс./масс., содержа-

ние полимера составляет по меньшей мере 0,1 % масс./масс., а необязательная фармацевтически приемлемая добавка составляет остальное до 100 % масс./масс. Например, содержание аморфного соединения формулы I составляет от 1 % масс./масс. до 80 % масс./масс., от 2 до 70 % масс./масс., от 5 до 60 % масс./масс., от 10 до 50 % масс./масс. и от 20 до 40 % масс./масс. Предпочтительно содержание аморфного соединения формулы I составляет 30-40 % масс./масс. Например, содержание полимера составляет от 0,1 % масс./масс. до 99 % масс./масс., от 1 до 80 % масс./масс., от 5 до 70 % масс./масс., от 10 до 60 % масс./масс., от 20 до 50 % масс./масс. и от 30 до 40 % масс./масс. Предпочтительно содержание полимера составляет в диапазоне от 60-70 % масс./масс.

Аморфная твердая дисперсионная композиция согласно настоящему изобретению может быть заключена в капсулы или спрессована в таблетки для перорального приема.

Как правило, настоящее изобретение относится к композиции таблетки для перорального приема, содержащей аморфную твердую дисперсионную композицию согласно настоящему изобретению. Вышеуказанные массовые соотношения аморфного соединения формулы I к полимеру и концентрации аморфного соединения формулы I и полимера перед добавлением вспомогательных веществ, таких как связующие агенты, разрыхлители, смазывающие вещества, наполнители и т.д., также применимы к таблетке согласно настоящему изобретению.

Кроме того, настоящее изобретение относится к композиции с наслоенным лекарственным средством, содержащей а) инертную твердую сердцевину, имеющую внешнюю поверхность, и б) смесь аморфного соединения формулы I и полимера для стабилизации аморфной формы соединения формулы I, при этом указанная смесь нанесена в виде слоя, например, путем распыления смеси, растворенной в подходящем растворителе, на внешнюю поверхность инертной твердой сердцевины и выпаривания растворителя. Массовое соотношение аморфного соединения формулы I к полимеру может быть модифицировано для получения наиболее стабильной композиции с наслоенным лекарственным средством, и подходящий диапазон составляет от 1:0,5 до 1:5. Для предотвращения перекристаллизации со временем аморфной формы соединения формулы I в композиции с наслоенным лекарственным средством более предпочтительное массовое соотношение составляет от 1:1 до 1:3, а наиболее предпочтительное массовое соотношение составляет примерно 1:2. Кроме того, или независимо содержание аморфного соединения формулы I составляет от

0,5 % масс./масс. до 20 % масс./масс., содержание полимера составляет от 1 % масс./масс. до 40 % масс./масс., содержание твердой инертной сердцевины составляет от 40 % масс./масс. до 98,5 % масс./масс., а необязательная фармацевтически приемлемая добавка составляет остальное до 100 % масс./масс. Например, содержание аморфного соединения формулы I составляет от 1 % масс./масс. до 18 % масс./масс., от 5 % масс./масс. до 15 % масс./масс., от 7 % масс./масс. до 15 % масс./масс., и от 10 % масс. до 14 % масс./масс. Например, содержание полимера составляет от 1 % масс./масс. до 40 % масс./масс., от 5 % масс./масс. до 35 % масс./масс., от 10 % масс./масс. до 30 % масс./масс., и от 15 % масс. до 25 % масс./масс. Например, содержание твердой инертной сердцевины составляет от 45 % масс./масс. до 90 % масс./масс., от 50 % масс./масс. до 80 % масс./масс. и от 60 % масс./масс. до 70 % масс./масс. Предпочтительно композиция с наслоенным лекарственным средством содержит от 1 до 12 % масс./масс. аморфного соединения формулы I, от 2 до 24 % масс./масс. полимера и от 64 до 97 % масс./масс. инертной твердой сердцевины. Один пример представляет собой 1,2 % масс./масс. аморфного соединения формулы I, 2,4 % масс./масс. полимера и 96,4 % масс./масс. инертной твердой сердцевины, а другой пример представляет собой 12 % масс./масс. аморфного соединения формулы I, 24 % масс./масс. полимера и 64 % масс./масс. инертной твердой сердцевины. Другой предпочтительный вариант реализации изобретения относится к композиции с наслоенным лекарственным средством, содержащей 1-12 % масс./масс. аморфного соединения формулы I, 2-24 % масс./масс. полимера, 45-90 % масс./масс. инертной твердой сердцевины и 5-20 % масс./масс. порообразующего вспомогательного вещества. Один из примеров представляет собой 12 % масс./масс. аморфного соединения формулы I, 24 % масс./масс. полимера, 56,8 % масс./масс. инертной твердой сердцевины и 7,2 % масс./масс. порообразующего вспомогательного вещества.

Смесь аморфного соединения формулы I и полимера может быть наслоена по всей поверхности инертной твердой сердцевины или только по частям поверхности, поскольку инертная твердая сердцевина служит лишь носителем.

Композиция с наслоенным лекарственным средством согласно настоящему изобретению, как правило, заключена в капсулу, подходящую для перорального приема. Такая капсула может представлять собой желатиновую капсулу, такую как желатиновая капсула с твердой оболочкой Licap размера 0.

В вышеуказанных аспектах и вариантах реализации изобретения, в которых полимер для стабилизации аморфной формы соединения формулы I является частью композиции, указанный полимер выбран из группы, состоящей из одного или более полиэтиленгликоля (ПЭГ), карбоксиметилэтилцеллюлозы (КМЭЦ), этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ), метилцеллюлозы (МЦ), поливинилпирролидон винилацетата (ПВПВА), поливинилпирролидона (ПВП), гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллоза или ГПМЦ), гипромеллозы фталата и гипромеллозы ацетата-сукцината (ГПМЦ-АС), эудрагита (Eudragit), полоксамера и гелюцира (Gelucire).

В предпочтительных вариантах реализации полимер выбран из группы, состоящей из одного или более полиэтиленгликоля (ПЭГ300-ПЭГ10000), карбоксиметилэтилцеллюлозы (КМЭЦ), этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ), метилцеллюлозы (МЦ), поливинилпирролидон винилацетата (ПВП/ВА), поливинилпирролидона, такого как (ПВП К30), гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы), например, гипромеллозы 603 (ГПМЦ 603), гипромеллозы 606 (ГПМЦ 606), гипромеллозы 615 (ГПМЦ 615), гипромеллозы фталата-55 (ГФ-55) и гипромеллозы ацетата-сукцината–LF (ГПМЦАС-LF), эудрагита (Eudragit) L100-55 и гелюцира 44/14 (Gelucire 44/14), предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы, такой как ГПМЦ 603.

В дополнительном варианте реализации аморфное соединение формулы I присутствует в композиции, такой как композиция с наслоенным лекарственным средством или аморфная твердая дисперсионная композиция, в количестве от 0,1 мг до 1000 мг, например, от 5 мг до 900 мг. В другом варианте реализации содержание соединения формулы I составляет 10-800 мг, 20-700 мг, 30-600 мг, 40-500 мг, 50-400 мг, 60-300 мг, 70-200 мг, 80-150 мг или 90-100 мг. Предпочтительно, одна таблетка содержит соединение формулы I в количестве 1-200 мг, например, от 5 до 100 мг. Предпочтительно одна капсула содержит соединение формулы I в количестве 1-200 мг, например, от 5 до 100 мг. В типичном варианте реализации указанное количество вводится один раз в сутки или два раза в сутки.

В вышеуказанных аспектах и вариантах реализации изобретения, в которых инертная твердая сердцевина является частью композиции, инертная твердая сердцевина изготовлена из материала, выбранного из группы, состоящей из сахаров и микрокристаллической целлюлозы (МКЦ).

Как правило, твердая сердцевина изготовлена из крахмала, сахарозы и микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), предпочтительно МКЦ.

В другом варианте реализации изобретения инертная твердая сердцевина имеет размер, достаточно большой для переноса аморфного соединения формулы I в терапевтически значимом количестве, и указанный размер, как правило, составляет по меньшей мере 40 мкм, например, по меньшей мере 50 мкм. Поскольку многослойная композиция лекарственного средства должна помещаться в капсулу для перорального приема, размер не должен превышать 3000 мкм, такие крупные частицы также могут нести менее активное лекарственное средство и, таким образом, не быть оптимальными для капсулы. Предпочтительные инертные сердцевины должны находиться в диапазоне от 50 до 2000 мкм, например, от 100 до 1400 мкм, от 100 до 200 мкм, от 200 до 355 мкм, 355-500 мкм, от 500 до 710 мкм, от 710 до 1000 мкм и от 1000 до 1400 мкм.

В способе получения аморфной твердой дисперсионной композиции согласно настоящему изобретению распылительную сушку жидкой композиции, содержащей смесь растворенного или диспергированного полимера для стабилизации аморфной формы соединения формулы I и растворенного соединения формулы I, можно проводить с помощью распылительной сушилки ProCepT 4M8 Trix со следующими параметрами:

Сопло	0,4-0,6 мм
Скорость движения воздуха	0,35 м³/мин
Давление воздуха в сопле	30 фунтов/кв. дюйм
Температура на входе	90 °C
Температура на выходе	54,9 °C
Циклон	Маленький
Скорость подачи пробы	1-3 мл/мин

В способе получения композиции с наслоенным лекарственным средством согласно настоящему изобретению распыление жидкой композиции, содержащей смесь растворенного или диспергированного полимера для стабилизации аморфной формы соеди-

нения формулы I и растворенного соединения формулы I, на инертную твердую сердцевину может быть осуществлено с применением устройства псевдоожиженного слоя, снабженного вставкой Вурстера, такого как Aeromatic STREA-1 или Glatt GPCG3, со следующими раствором для нанесения покрытия и параметрами (где «АФИ» используется взаимозаменяемо с «соединением формулы I»):

Состав раствора для нанесения покрытия	Растворитель	Ацетон/вода 80/20
	Концентрация АФИ	3-30 мг/мл
	Концентрация ГПМЦ603	6-60 мг/мл
Температура на входе	45-60 °C	
Температура на выходе	30-45 °C	
Давление воздуха в сопле	0,5-2,0 бар	
Скорость распыления	1-20 г/мин	
Сушка	20-90 минут при 50-80 °C (температура на входе)	

Термин «лечить» и «лечение» в данном описании означает медицинскую помощь и уход за пациентом с целью борьбы с патологическим состоянием, таким как заболевание или расстройство. Данный термин включает полный спектр вариантов лечения данного патологического состояния, от которого страдает пациент, таких как введение активного соединения для облегчения симптомов или осложнений, для отсрочки прогрессирования заболевания, расстройства или патологического состояния, для смягчения или облегчения симптомов и осложнений и/или для исцеления или устранения заболевания, расстройства или патологического состояния, а также для предупреждения возникновения патологического состояния, причем предупреждение следует понимать как медицинскую помощь и уход за пациентом с целью борьбы с заболеванием, патологическим состоянием или рас-

стройством, и оно включает введение активных соединений для предупреждения возникновения симптомов или осложнений. Лечение можно осуществлять на длительной основе. Пациент, подлежащий лечению, может представлять собой субъекта-человека с диагнозом фиброз легких или другие типы фиброза легких, фиброз почек или НАСГ.

В данном контексте «фармацевтически приемлемая добавка» включает, без ограничения, носители, вспомогательные вещества, разбавители, адъюванты, окрашивающие агенты, ароматизаторы, консерванты и т.д., которые специалисты в данной области техники рассматривают при составлении рецептуры соединения согласно настоящему изобретению для получения фармацевтической композиции.

Адъюванты, разбавители, вспомогательные вещества и/или носители, которые можно применять в композиции согласно настоящему изобретению, должны быть фармацевтически приемлемыми в том смысле, что они являются совместимыми с соединением формулы (I) и с другими ингредиентами фармацевтической композиции и не являются вредными для реципиента. Предпочтительно, предложенные композиции не должны содержать материалы, которые могут вызывать неблагоприятную реакцию, такую как аллергическая реакция. Адъюванты, разбавители, вспомогательные вещества и носители, которые можно применять в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, известны специалистам в данной области техники.

Как указано выше, композиции и, в частности, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, помимо соединений, описанных в настоящем документе, могут дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель, вспомогательное вещество и/или носитель. Суммарное количество активного ингредиента и фармацевтически приемлемого адъюванта, разбавителя, вспомогательного вещества и/или носителя не может составлять более 100 % по массе (100 % масс./масс.) от массы композиции, в частности, фармацевтической композиции.

Дополнительные варианты реализации предложенного способа описаны в экспериментальном разделе настоящего документа, и каждый отдельный способ, а также каждое исходное вещество образует варианты реализации, которые могут образовывать часть других вариантов реализации.

Описанные выше варианты реализации следует рассматривать как относящиеся к любому из аспектов (таких как «способ лечения», «фармацевтическая композиция», «соединение для применения в качестве лекарственного средства» или «соединение для применения в способе»), описанных в настоящем документе, а также к любому из вариантов реализации, описанных в настоящем документе, если не указано, что данный вариант реализации относится к определенному аспекту или аспектам настоящего изобретения.

Все ссылки, включая публикации, патентные заявки и патенты, цитируемые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая ссылка была отдельно и специально указана как включенная посредством ссылки и была представлена в настоящем документе в полном объеме.

Все заголовки и подзаголовки использованы в данном контексте лишь для удобства, и их никоим образом не следует толковать как ограничение настоящего изобретения.

Любая комбинация вышеописанных элементов во всех их возможных вариантах входит в объем настоящего изобретения, если иное не указано в настоящем документе или явно не противоречит контексту.

Термины в единственном числе, используемые в контексте описания настоящего изобретения, следует толковать как включающие единственное и множественное число, если в настоящем документе не указано иное, или очевидно не опровергается контекстом.

Перечисление диапазонов значений в данном документе предназначено лишь для краткости отдельного упоминания каждого отдельного значения, входящего в указанный диапазон, если не указано иное, и каждое отдельное значение включено в данное описание, как если бы оно было специально перечислено в данном документе. Если не указано иное, все точные значения, приведенные в настоящем документе, являются иллюстративными для соответствующих приблизительных значений (например, все точные иллюстративные значения, приведенные в отношении конкретного фактора или измерения, можно считать также как представляющие соответствующее приблизительное измерение, модифицированное термином «примерно», если это уместно).

Все способы, описанные в настоящем документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное, или если очевидно не опровергается контекстом.

Применение любого или всех примеров или иллюстративной формулировки (например, «такой как»), представленных в настоящем документе, предназначено только для лучшего освещения настоящего изобретения и не предназначено для ограничения объема настоящего изобретения, если не указано иное. Никакие формулировки настоящего описания не следует толковать как указывающие на то, что какой-либо элемент является существенным для практического осуществления настоящего изобретения, если это не указано в явном виде.

Цитирование и включение патентных документов в настоящем документе сделано лишь для удобства и не отражает никакого взгляда на достоверность, патентоспособность и/или возможность осуществления указанных патентных документов.

В данном контексте описание любого аспекта или варианта реализации настоящего изобретения с использованием таких терминов, как «включающий», «содержащий», «имеющий» или «имеющий в своем составе» со ссылкой на элемент или элементы, предназначено для обеспечения подкрепления аналогичного аспекта или варианта реализации настоящего изобретения, который «состоит из», «состоит по существу из» или «по существу содержит» указанный конкретный элемент или элементы, если не указано иное или если это очевидно не опровергается контекстом (например, композицию, описанную в настоящем документе как содержащую определенный элемент, следует рассматривать также в контексте описания композиции, состоящей из указанного элемента, если не указано иное или если это очевидно не опровергается контекстом).

Настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты предмета изобретения, указанного в аспектах или пунктах формулы изобретения, представленных в настоящем документе, в максимальной степени, допустимой применимыми правовыми нормами.

Настоящее изобретение иллюстрировано далее следующими примерами, которые однако не следует толковать как ограничение объема правовой защиты. Характерные особенности, описанные в изложенном выше описании и в следующих примерах, по отдельности или в любой их комбинации, могут быть материалом для реализации настоящего изобретения в его различных формах.

Экспериментальная часть

Аморфная твердая дисперсия

Небольшую пробную серию дисперсии АФИ-ГПМЦ 603 (1:2), высушенной распылением (ДВР), получали с применением распылительной сушилки 4M8 TriX от ProCepT. Один грамм ГПМЦ 603 растворяли в 22,2 мл раствора ДХМ/этанола (1/1) (45 мг/мл) и 500 мг АФИ растворяли в 10 мл тетрагидрофурана (ТГФ) (50 мг/мл). Два полученных раствора перемешивали при комнатной температуре, фильтровали через фильтры 45 мкм с последующей сушкой распылением, с применением параметров, перечисленных ниже.

Параметры, применяемые для распылительной сушки:

Сопло	0,4 мм
Скорость движения воздуха	0,35 $м^3$/мин
Давление воздуха в сопле	30 фунтов/кв. дюйм
Температура на входе	90 °C
Температура на выходе	54,9 °C
Циклон	Маленький
Скорость подачи пробы	1 мл/мин

Полученная ДВР была охарактеризована при помощи порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) и модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (мДСК). Данные ПРД показывают, что ДВР являлась аморфной, и единственная Тс при 109 °C, полученная при сканировании мДСК, указывает на образование смешиваемой системы между АФИ и ГПМЦ 603 без разделения фаз. Выход распылительной сушки составил 78 %, при анализе методом ВЭЖХ - 97 %.

Фигура 1 представляет собой дифрактограмму ПРД ДВР АФИ/ГПМЦ 603 (1:2).

Фигура 2 представляет собой термограмму мДСК (реверсивный сигнал) ДВР АФИ/ГПМЦ 603 (1:2), демонстрирующую Тс при 109 °C.

Результаты растворения АФИ-ГПМЦ 603 ДВР по сравнению с не включенным в состав АФИ показаны на фиг. 3. Из-за низкой растворимости АФИ менее 12 % АФИ (т.е. 0,011 мг/мл в FaSSIF (имитация кишечного сока натощак)) из капсул, содержащих только

АФИ, высвобождались в среде растворения в течение 18 часов. По сравнению с не включенным в состав АФИ, наполненные АФИ капсулы с ДВР АФИ-ГПМЦ603 продемонстрировали по меньшей мере в 8 раз более высокую растворимость АФИ и значительно улучшенный профиль растворения с высвобождением более 97 % АФИ (0,096 мг/мл в FaSSIF) в течение 18 часов.

Поскольку для ДВР наблюдалось образование пробок, был приготовлен третий состав, состоящий из физической смеси полоксамера 188 с ДВР. Добавление полоксамера 188 предотвращало образование пробок и приводило к более высокой скорости распада/растворения АФИ (т.е. 74 % с полоксамером 188 (0,073 мг/мл) по сравнению с 43 % без полоксамера 188 (0,042 мг/мл) после 2 часов растворения).

4-недельное исследование стабильности проводили на подготовленных ДВР с полоксамером и без него. После хранения при 25 °C/60 % отн.вл. и 40 °C/75 % отн.вл. в течение промежутка времени до 4 недель не наблюдалось изменений в испытании или профиле растворения. ДВР оставались аморфными в обоих условиях, однако Tc, по-видимому, сдвинулась до 60-70 °C во время хранения.

В качестве альтернативы полоксамеру 188, поверхностно-активное вещество ЛСН также оценивали на способность содействию диспергированию ДВР. ДВР как с полоксамером, так и с лаурилсульфатом натрия (ЛСН) давали аналогичные профили высвобождения, однако в присутствии ЛСН порошок ДВР визуально полностью диспергировался в среде растворения в течение 10 минут, что быстрее, чем при применении полоксамера 188 (~30 минут).

<u>Нанесение покрытия распылением/Наслоение лекарственного средства аморфного соединения формулы I</u>

Наслоение лекарственных препаратов в небольших масштабах (30 г многослойных гранул) проводили с использованием устройства для нанесения покрытия Aeromatic (лабораторная установка с псевдоожиженным слоем STREA-1 от GEA Niro Inc). Состав раствора для нанесения покрытия и параметры, применяемые в способе наслоения лекарственного средства, приведены ниже.

Раствор для нанесения покрытия и параметры, применяемые для способа наслоения лекарственного средства:

Состав раствора для нанесения покрытия	Растворитель	Ацетон/вода 80/20
	Концентрация АФИ	30 мг/мл
	Концентрация ГПМЦ603	60 мг/мл
Температура на входе	50 °C	
Температура на выходе	40 °C	
Давление воздуха в сопле	0,9 -1 бар	
Расход воздуха	50 % (110 $м^3$/ч)	
Скорость распыления	1,5 мл/мин (0,10 г сухого материала/мин)	
Сушка	20 минут при 50 °C (температура на входе)	

Раствор покрытия для нанесения лекарственного средства: полимерную смесь для нанесения на инертные сердцевины готовили следующим образом. Для приготовления 200 мл раствора для нанесения покрытия добавляли 12 г ГПМЦ 603 в 40 мл дистиллированной воды в лабораторном стакане и нагревали смесь до 70-80 °C, перемешивая с помощью магнитной мешалки. После того, как ГПМЦ 603 была полностью диспергирована, раствор охлаждали до комнатной температуры, получая прозрачный раствор ГПМЦ 603. В раствор добавляли 140 мл ацетона и перемешивали смесь с помощью магнитной мешалки до получения гомогенного раствора. К полученному раствору добавляли 6 г АФИ и перемешивали раствор до полного растворения АФИ. В ходе способа лабораторный стакан герметизировали с использованием пленки парафильм для предотвращения испарения ацетона. Наконец, раствор для нанесения покрытия пропускали через сетку 0,25 мм перед применением.

30 г микрокристаллической целлюлозы VIVAPUR® (МКЦ) 700 (710-1000 мкм) от JRS применяли для наслоения лекарственного средства. Окончательный состав сфер МКЦ со слоем лекарственного средства показан ниже.

Состав гранул с лекарственным слоем:

Материал	% масс./масс.
Сферы VIVAPUR® МКЦ 700	64
АФИ	12
ГПМЦ 603:	24
Итого	100

Полученные гранулы с наслоенным лекарственным средством анализировали с помощью УФ-ВЭЖХ для определения содержания лекарственного средства, а также с помощью СЭМ, ПРД и растворения в биорелевантных средах.

Результаты УФ-ВЭЖХ показали, что содержание лекарственного средства в гранулах составляло 12,19 %, при этом разложение АФИ не наблюдалось. ПРД показала, что АФИ оставался аморфным после наслоения лекарственного средства.

Профиль растворения гранул с наслоенным лекарственным средством, сравнивали с профилями растворения одного АФИ, а также состава ASD (физическая смесь ДВР (АФИ:ГПМЦ603=1:2) и полоксамера 188) (см. фиг. 4). Гранулы с наслоенным лекарственным средством демонстрируют аналогичный максимальный % высвобождения АВР-состава за три часа, тогда как начальная скорость высвобождения была немного медленнее, при этом приблизительно 33 % АФИ высвобождается за 30 минут (по сравнению с приблизительно 50 %, высвобождаемым из АВР-состава).

Для дальнейшего исследования медленного растворения на поверхность гранул со слоем лекарственного средства наносили покрытие ГПЦ (увеличение массы на 7 %). Процесс нанесения покрытия проводили с использованием мини-сушилки Caleva и на 5 г гранул с наслоенным лекарственным средством распыляли в течение приблизительно 1 часа раствор для нанесения покрытия до достижения увеличения массы полимера на 7 %. Применяемый раствор для нанесения покрытия представлял собой 5 % масс./масс. водный раствор ГПЦ, и применяемые параметры, а также состав конечных гранул лекарственного препарата с покрытием ГПЦ, показаны ниже.

Параметры, применяемые для покрытия ГПЦ:

Мешалка (Гц)	11,2 Гц
Скорость вентилятора (м/с)	9,2

Температура воздуха на входе (°C)	40
Давление распыляющего воздуха (бар)	0,9
Расход	0,006 г сухого материала/мин
Сушка	30 минут

Состав гранул лекарственного препарата с покрытием ГПЦ:

Материал	% масс./масс.
Сферы МКЦ 700	59,8
АФИ	11,2
ГПМЦ 603:	22,4
ГПЦ	6,5
Итого	100

Испытание на растворение гранул с покрытием ГПЦ показало, что хоть гранулы с покрытием ГПЦ и были полностью диспергированы за 30 минут в биорелевантной среде растворения, профиль растворения не улучшился (см. фиг. 5).

4-недельное исследование стабильности проводили на гранулах с наслоенным лекарственным средством. Гранулы с наслоенным лекарственным средством вручную помещали в желатиновые капсулы с твердой оболочкой Licap размером 00 (410 мг гранул на капсулу, эквивалентно 50 мг АФИ). Капсулы помещали в закрытые стеклянные флаконы и инкубировали при 25 °C/60 % отн.вл. и 40 °C/75 % отн.вл. В каждой временной точке (T=0, 7 дней и 4 недели) образцы анализировали/характеризовали с помощью ПРД, СЭМ и растворения.

Результаты исследования стабильности показывают, что гранулы остаются неизменными после хранения при 25 °C/60 % отн.вл. и 40 °C/75 % отн.вл. в течение 4 недель. Профиль растворения гранул с наслоенным лекарственным средством не изменялся ни при одном из условий. Также с помощью ПРД было подтверждено, что АФИ оставался аморфным без признаков перекристаллизации в течение 4-недельного периода при хранении как при 25 °C/60 % отн.вл, так и при 40 °C/75 % отн.вл. Результаты СЭМ гранул с наслоенным лекарственным средством показывают, что никаких очевидных изменений

морфологии на поверхности гранул не наблюдалось во время 4-недельного хранения при 25 °C/60 % отн.вл. и 40 °C/75 % отн.вл.

В более крупном масштабе (массой 1-4 кг гранул с покрытием) наслоение лекарственного средства проводили с использованием устройства псевдоожиженного слоя Glatt GPCG3 с 6-дюймовой или 7-дюймовой вставкой Вурстера. Параметры оборудования, применяемого в способе наслоения лекарственного средства, приведены ниже. Были подготовлены две различные нагрузки лекарственным средством сфер МКЦ.

Параметры, применяемые для способа наслоения лекарственного средства:

Параметр	Низкая доза	Высокая доза
Тип вставки Вурстера	7 дюймов	6 дюймов
Диаметр сопла	1,2 мм	1,2 мм
Температура на входе	52-55 °C	52-55 °C
Температура на выходе	35-40 °C	30-35 °C
Давление воздуха в сопле	1,5 бар	1,6 бар
Расход воздуха	35 $м^3$/ч	30 $м^3$/ч
Скорость распыления	12-13 г/мин	8-9 г/мин
Сушка	30 минут при 70 °C (температура на входе)	30 минут при 70 °C (температура на входе)

Раствор для нанесения покрытия готовили следующим образом. Воду помещали в чашу для смешивания с рубашкой и нагревали до 35-37 ° С. ГПМЦ медленно добавляли к нагретой воде при перемешивании, затем смесь нагревали до 52-55 °C и продолжали перемешивание до образования однородной дисперсии. Смесь охлаждали до комнатной температуры и продолжали перемешивание до получения прозрачного раствора. Водный раствор ГПМЦ и ацетон смешивали в стеклянном контейнере, пригодном для подачи растворов в машину для нанесения покрытий в псевдоожиженном слое. АФИ растворяли в водной смеси ГПМЦ/ацетона. Микросферы МКЦ переносили в чашу машины для нанесения

покрытий в псевдоожиженном слое и распыляли смесь АФИ/водная ГПМЦ/ацетон до достижения желаемого количества слоя лекарственного средства. Окончательный состав сфер МКЦ с наслоенным лекарственным средством показан ниже.

Состав гранул с наслоенным лекарственным средством:

Материал	Низкая доза	Высокая доза
	% масс./масс.	% масс./масс.
Сферы VIVAPUR® МКЦ 350	96,4	64
АФИ	1,2	12
ГПМЦ 603:	2,4	24
Итого	100	100

Применение порообразующего агента:

Были проведены дополнительные испытания наслоения лекарственного средства с включением порообразующих агентов в раствор для нанесения слоя. Порообразующие агенты, такие как дигидрофосфат кальция, лактоза, гидроксипропилцеллюлоза и микрокристаллическая целлюлоза, являются вспомогательными веществами, добавляемыми в раствор для нанесения слоя вместе с ГПМЦ 603 и соединением формулы I, которые вызывают образование небольших пор или каналов в покрытии. Поры обеспечивают более быстрое смачивание наслоенного покрытия, тем самым увеличивая скорость высвобождения лекарственного средства из микросфер с покрытием. Эти вспомогательные вещества можно добавлять в количестве до 20 % масс./масс. Вспомогательное вещество может быть растворено в водном растворе полимера ГПМЦ 603 или в конечном растворе ацетона/воды, содержащем соединение формулы I, перед нанесением покрытия распылением.

Один пример таблетки с наслоенным лекарственным средством, содержащей порообразующее вспомогательное вещество, имеет следующую композицию:

Состав гранул с наслоенным лекарственным средством с порообразующим наполнителем:

Материал	% масс./масс.
Сферы VIVAPUR® МКЦ 350	56,8

АФИ	12
ГПМЦ 603:	24
Кальция дигидрофосфат	7,2
Итого	100

Гранулы с наслоенным лекарственным средством получали с использованием композиции, описанной выше. Анализ СЭМ показал наличие пор на поверхности гранул с покрытием. Испытание на растворение показало более быстрый профиль высвобождения, чем гранулы с наслоенным лекарственным средством без дигидрофосфата кальция.

Фармакокинетические данные у человека

Первая часть этого исследования направлена на получение данных по безопасности, переносимости и фармакокинетике при пероральном приеме соединения формулы I в виде однократной дозы здоровыми субъектами с использованием вышеуказанной лекарственной формы с наслоенным лекарственным средством.

Экспериментальные данные из когорты A1 здоровых добровольцев: 5 мг соединения формулы I (АФИ)

6 здоровых субъектов получали 5 мг соединения формулы I в капсулах перорально в виде однократной дозы натощак, а 2 субъекта получали плацебо. Первые 2 субъекта (1 активный и 1 плацебо) получали дозу за 24 часа до остальных пациентов. Образцы крови для фармакокинетического анализа концентраций АФИ в плазме получали путем венепункции до введения дозы, а затем через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 и 48 часов после введения дозы. См. таблицы ниже.

Экспериментальные данные из когорты A2 здоровых добровольцев: 20 мг соединения формулы I

6 здоровых субъектов получали 20 мг соединения формулы I в капсулах перорально в виде однократной дозы натощак, а 2 субъекта получали плацебо. Первые 2 субъекты (1 активный и 1 плацебо) получали дозу за 24 часа до остальных пациентов. Образцы крови для фармакокинетического анализа концентраций АФИ в плазме получали путем

венепункции до введения дозы, а затем через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24 часа после введения дозы. См. таблицы ниже.

Экспериментальные данные для когорты А3 здоровых добровольцев натощак: 50 мг соединения формулы I (АФИ)

6 здоровых субъектов получали 50 мг соединения формулы I в капсулах перорально в виде однократной дозы натощак, и 2 субъекта получали плацебо. Первые 2 субъекта (1 активный и 1 плацебо) получали дозу за 24 часа до остальных пациентов. Образцы крови для фармакокинетического анализа концентраций АФИ в плазме получали путем венепункции до введения дозы, а затем через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 и 48 часов после введения дозы. См. таблицы ниже.

Экспериментальные данные из когорты здоровых добровольцев А3, после приема пищи: 50 мг соединения формулы I (АФИ)

6 здоровых субъектов получали 50 мг соединения формулы I в капсулах перорально в виде однократной дозы после еды, и 2 субъекта получали плацебо. Первые 2 субъекта (1 активный и 1 плацебо) получали дозу за 24 часа до остальных пациентов. Образцы крови для фармакокинетического анализа концентраций АФИ в плазме получали путем венепункции до введения дозы, а затем через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 и 48 часов после введения дозы. См. таблицы ниже.

Экспериментальные данные из когорты А4 здоровых добровольцев: 50 мг соединения формулы I (АФИ) (в виде капсул 10x5 мг)

6 здоровых субъектов получали 50 мг соединения формулы I в капсулах перорально в виде однократной дозы натощак, и 2 субъекта получали плацебо. Первые 2 субъекта (1 активный и 1 плацебо) получали дозу за 24 часа до остальных пациентов. Образцы крови для фармакокинетического анализа концентраций АФИ в плазме получали путем венепункции до введения дозы, а затем через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 и 48 часов после введения дозы. См. таблицы ниже.

Экспериментальные данные из когорты А5 здоровых добровольцев: 100 мг соединения формулы I (АФИ)

6 здоровых субъектов получали 100 мг соединения формулы I в капсулах перорально в виде однократной дозы натощак, и 2 субъекта получали плацебо. Первые 2 субъекта (1 активный и 1 плацебо) получали дозу за 24 часа до остальных пациентов. Образцы крови для фармакокинетического анализа концентраций АФИ в плазме получали путем венепункции до введения дозы, а затем через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 и 48 часов после введения дозы. См. таблицы ниже.

Экспериментальные данные из когорты А6 здоровых добровольцев: 200 мг соединения формулы I (АФИ)

6 здоровых субъектов получали 200 мг соединения формулы I в капсулах перорально в виде однократной дозы натощак, и 2 субъекта получали плацебо. Первые 2 субъекта (1 активный и 1 плацебо) получали дозу за 24 часа до остальных пациентов. Образцы крови для фармакокинетического анализа концентраций АФИ в плазме получали путем венепункции до введения дозы, а затем через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 и 48 часов после введения дозы. См. таблицы ниже

Экспериментальные данные из когорты А7 здоровых добровольцев: 400 мг соединения формулы I (АФИ)

6 здоровых субъектов получали 400 мг соединения формулы I в капсулах перорально в виде однократной дозы натощак, и 2 субъекта получали плацебо. Первые 2 субъекта (1 активный и 1 плацебо) получали дозу за 24 часа до остальных пациентов. Образцы крови для фармакокинетического анализа концентраций АФИ в плазме получали путем венепункции до введения дозы, а затем через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 и 48 часов после введения дозы. См. таблицы ниже.

Таблица 1. Геометрическое среднее (%КИ) ФК параметров GB1211 после перорального приема одной дозы					
Параметр (Единицы)	5 мг (натощак)	20 мг (натощак)	50 мг (1 x 50 мг) (натощак)	50 мг (10 x 5 мг) (натощак)	50 мг (1 x 50 мг) (после приема пищи)
ППК 0-24	585	2670	3400	5770	3820
(нг.ч/мл)	(20,8)	(11,4)	(47,7)	(39,4)	(28,1)
ППК 0-посл.	677	3150	4180	6890	4930
(нг.ч/мл)	(23,4)	(10,0)	(45,1)	(41,1)	(23,4)
ППК 0-∞	712	3350	4520	7480	5420
(нг.ч/мл)	(24,5)	(10,0)	(43,3)	(42,7)	(21,3)
Смакс	75,2	365	358	861	389
(нг.мл)	(23,7)	(25,3)	(54,6)	(48,4)	(37,9)
Тмакс [a]	2,00	1,75	3,00	1,75	5,00
(ч)	(1,00-3,00)	(1,50-2,00)	(2,00-4,00)	(1,00-4,00)	(4,00-6,00)
t½	11,2	12,4	12,6	13,8	12,8
(ч)	(14,9)	12,5	(19,6)	(9,8)	(18,4)
Тзадержки [a]	0,00	0,00	0,00	0,00	0,75
(ч)	(0,00-0,00)	(0,00-0,50)	(0,00-0,50)	(0,00-0,00)	(0,50-2,00)
[a] Представлена медиана (мин - макс)					

Таблица 1 (продолжение)			
Параметр (Единицы)	100 мг (после приема пищи)	200 мг (после приема пищи)	400 мг (после приема пищи)
ППК 0-24	4900	9050	15100
(нг.ч/мл)	(18,1)	(40,3)	(32,3)
ППК 0-посл.	5900	9050	19000
(нг.ч/мл)	(18,8)	(40,3)	(29,3)
ППК 0-∞	6360	13100	21500
(нг.ч/мл)	(21,3)	(49,3)	(25,1)
Смакс	525	1010	1550
(нг.мл)	(23,6)	(54,1)	(36,2)
Тмакс [a]	3,50	3,50	4,00
(ч)	(1,50-4,00)	(3,00-4,00)	(3,00-4,00)
t½	12,1	15,1	14,5
(ч)	(22,3)	(49,0)	(22,9)
Тзадержки [a]	0,00	0,00	0,00
(ч)	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)	(0,00-0,00)
[a] Представлена медиана (мин - макс)			

Вторая часть этого исследования направлена на получение данных по безопасности, переносимости и фармакокинетике при пероральном приеме соединения формулы I два раза в сутки в течение 10 дней здоровыми субъектами с использованием вышеуказанной лекарственной формы с наслоенным лекарственным средством.

Экспериментальные данные из когорты B1 здоровых добровольцев: 50 мг соединения формулы I (АФИ)

8 здоровых субъектов получали 50 мг соединения формулы I в капсулах и 3 субъекта получали плацебо перорально два раза в день в течение 10 дней. Образцы крови для фармакокинетического анализа концентраций АФИ в плазме крови брали путем венепункции перед введением дозы на 1 день, а затем через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 и 48 часов после введения дозы. Отбор образцов крови повторяли на 10-й день. См. таблицы ниже.

Экспериментальные данные из когорты B2 здоровых добровольцев: 100 мг соединения формулы I

8 здоровых субъектов получали 100 мг соединения формулы I в капсулах и 3 субъекта получали плацебо перорально два раза в день в течение 10 дней. Образцы крови для фармакокинетического анализа концентраций АФИ в плазме получали путем венепункции перед введением дозы на 1 день, а затем через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24 часа после введения дозы. Отбор образцов крови повторяли на 10-й день. См. таблицы ниже.

Таблица 2. Геометрическое среднее (%КИ) ФК параметров GB1211 после перорального приема множества доз

Параметр (Единицы)	50 мг два раза в день (натощак) день 1	50 мг два раза в день (натощак) день 10	100 мг два раза в день (натощак) день 1	100 мг два раза в день (натощак) день 10
ППК $_{0\text{-}12}$	2220	5130	3570	7530
(нг.ч/мл)	(23,3)	(29,0)	(42,8)	(21,1)
ППК 0-∞	3390 [б]	НП	5280 [б]	НП
(нг.ч/мл)	(22,1)		(42,5)	
ППК $_{\%изб.}$	34,0 [б]	НП	32,1 [б]	НП
(нг.ч/мл)	(15,7)		(13,1)	
$C_{макс}$	330	658	546	975
(нг.мл)	(31,8)	(35,4)	(53,5)	(21,9)
$C_{мин}$	НП	249	НП	338
(нг.мл)		(26,2)		(27,5)
$T_{макс}$ [а]	4,00	2,50	3,00	3,00
(ч)	(1,50-4,00)	(1,50-4,00)	(2,00-4,00)	(2,00-4,00)
t½	7,34 [б]	20,2	7,04 [б]	12,5
(ч)	(11,3)	(23,9)	(9,0)	(17,4)

RAппк	НП	2,31	НП	2,11
		(32,9)		(31,4)

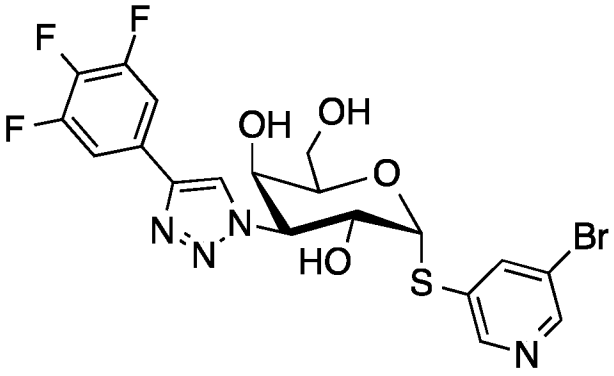
[а] Представлена медиана (мин - макс)

НП = не применимо

[б] t½ и полученные параметры невозможно сопоставить вследствие небольшого времени взятия образцов 0-12 часов; представлены только в исследовательских целях в данном предварительном отчете

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

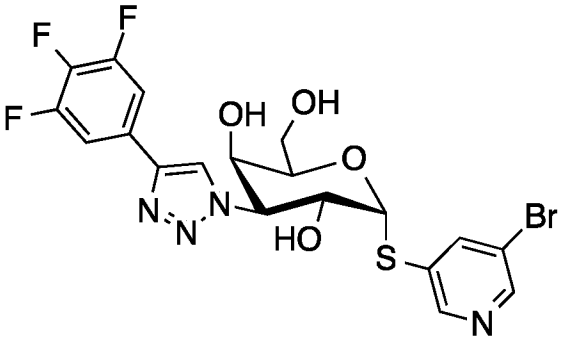
1. Аморфная форма соединения формулы I



(I).

2. Фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму по п. 1 и, необязательно, фармацевтически приемлемую добавку.

3. Жидкая композиция, содержащая смесь растворенного или диспергированного полимера для стабилизации аморфной формы соединения формулы I и раствора соединения формулы I



,

и, необязательно, раствор фармацевтически приемлемой добавки.

4. Аморфная твердая дисперсионная композиция, содержащая смесь аморфного соединения формулы I и полимера для стабилизации аморфной формы соединения формулы I и, необязательно, фармацевтически приемлемую добавку.

5. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что указанная смесь характеризуется массовым отношением аморфного соединения формулы I к полимеру в диапазоне от 1:0,5 до 1:5.

6. Композиция по пп. 4 или 5, отличающаяся тем, что содержание аморфного соединения формулы I составляет от 0,5 % масс./масс. до 90 % масс./масс., содержание полимера составляет по меньшей мере 0,1 % масс./масс., а необязательная фармацевтически приемлемая добавка составляет остальное до 100 % масс./масс.

7. Композиция в виде таблетки для перорального приема, содержащая аморфную твердую дисперсионную композицию по любому из пп. 4-6.

8. Композиция с наслоенным лекарственным средством, содержащая а) инертную твердую сердцевину, имеющую внешнюю поверхность, и б) смесь аморфного соединения формулы I, полимера для стабилизации аморфной формы соединения формулы I и, необязательно, фармацевтически приемлемой добавки, при этом указанная смесь представляет собой слой на внешней поверхности инертной твердой сердцевины.

9. Композиция с наслоенным лекарственным средством по п. 8, отличающаяся тем, что указанная смесь, растворенная в подходящем растворителе, напылена на поверхность инертной твердой сердцевины.

10. Композиция с наслоенным лекарственным средством по пп. 8 или 9, отличающаяся тем, что указанная смесь характеризуется массовым отношением аморфного соединения формулы I к полимеру в диапазоне от 1:0,5 до 1:5.

11. Композиция с наслоенным лекарственным средством по любому из пп. 8-10, отличающаяся тем, что содержание аморфного соединения формулы I составляет от 0,5 % масс./масс. до 20 % масс./масс., содержание полимера составляет от 1 % масс./масс. до 40 % масс./масс., содержание инертной твердой сердцевины составляет от 40 % масс./масс. до 98,5 % масс./масс., и, необязательно, фармацевтически приемлемая добавка составляет остальное до 100 % масс./масс.

12. Композиция в виде капсулы для перорального приема, содержащая композицию с наслоенным лекарственным средством по любому из пп. 8-11.

13. Композиция по любому из пп. 3-12, отличающаяся тем, что полимер для стабилизации аморфной формы соединения формулы I представляет собой один или более полимеров, выбранных из группы, состоящей из полиэтиленгликоля (ПЭГ), карбоксиметилэтилцеллюлозы (КМЭЦ), этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ), метилцеллюлозы (МЦ), поливинилпирролидон винилацетата (ПВП/ВА), поливинилпирролидона, гидроксипропилметилцеллюлозы (гипромеллозы), гипромеллозы фталата, гипромеллозы

ацетата-сукцината, эудрагита (Eudragit) и гелюцира 44/14 (Gelucire 44/14), предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы.

14. Композиция по любому из пп. 8-13, содержащая фармацевтически приемлемую добавку и порообразующее вспомогательное вещество.

15. Композиция по п. 14, отличающаяся тем, что содержание указанного порообразующего вспомогательного вещества в слое составляет до 20 % масс./масс.

16. Композиция по пп. 14 или 15, отличающаяся тем, что указанное порообразующее вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из дигидрофосфата кальция, лактозы, гидроксипропилцеллюлозы и микрокристаллической целлюлозы.

17. Композиция по любому из пп. 8-16, отличающаяся тем, что инертная твердая сердцевина выполнена из материала, выбранного из группы, состоящей из сахаров, таких как крахмал и сахароза, и микрокристаллической целлюлозы (МКЦ).

18. Композиция по любому из пп. 8-17, отличающаяся тем, что инертная твердая сердцевина имеет размер в диапазоне от 50 до 2000 мкм.

19. Композиция по любому из пп. 2-18, содержащая аморфное соединение формулы I в количестве от 0,1 мг до 1000 мг, таком как от 5 мг до 900 мг, от 10 до 800 мг, от 20 до 700 мг, от 30 до 600 мг, от 40 до 500 мг, от 50 до 400 мг, от 60 до 300 мг, от 70 до 200 мг, от 80 до 150 мг или от 90 до 100 мг, обычно в количестве от 5 до 200 мг, предпочтительно в количестве от 10 до 100 мг.

20. Способ получения жидкой композиции по п. 3, включающий следующие стадии:

а) получение раствора или дисперсии полимера и растворение соединения формулы I в указанном растворе или дисперсии, и необязательное растворение фармацевтически приемлемой добавки в указанном растворе или дисперсии, с получением таким образом жидкой композиции; или

б) получение первого раствора или дисперсии полимера и второго раствора соединения формулы I и смешивание указанных первого и второго растворов, и необязательное растворение фармацевтически приемлемой добавки в первом или втором растворе или дисперсии или в полученной смеси, с получением таким образом жидкой композиции.

21. Способ получения аморфной твердой дисперсионной композиции по п. 4, включающий стадии:

распылительной сушки жидкой композиции по п. 3 и сбора аморфной твердой дисперсионной композиции.

22. Способ получения композиции с наслоенным лекарственным средством по п. 8, включающий стадии:

распыления жидкой композиции по п. 3 на инертную твердую сердцевину и сбора композиции с наслоенным лекарственным средством.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что распыление представляет собой нанесение покрытия распылением или нанесение покрытия в псевдоожиженном слое.

24. Композиция по любому из пп. 4-19 для применения в способе лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из воспаления; фиброза, такого как фиброз легких, фиброз печени, фиброз почек, офтальмологический фиброз и фиброз кожи и сердца; рубцевания; образования келоидов; аномального рубцевания; хирургических спаек; септического шока; рака, такого как карциномы, саркомы, лейкозы и лимфомы, такие как Т-клеточные лимфомы; метастазирующих раковых заболеваний; аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка; метаболических расстройств; сердечных заболеваний; сердечной недостаточности; патологического ангиогенеза, такого как офтальмологический ангиогенез или заболевания или состояния, связанного с офтальмологическим ангиогенезом, например, неоваскуляризации, связанной с раком; и офтальмологических заболеваний, таких как возрастная макулярная дегенерация и неоваскуляризация роговицы; атеросклероза; метаболических заболеваний, таких как диабет; диабета 2 типа; инсулинорезистентности; ожирения; диастолической сердечной недостаточности; астмы и других интерстициальных заболеваний легких, включая синдром Германски-Пудлака, мезотелиомы; болезней печени, таких как неалкогольный стеатогепатит или неалкогольная жировая болезнь печени, у млекопитающего, такого как человек.

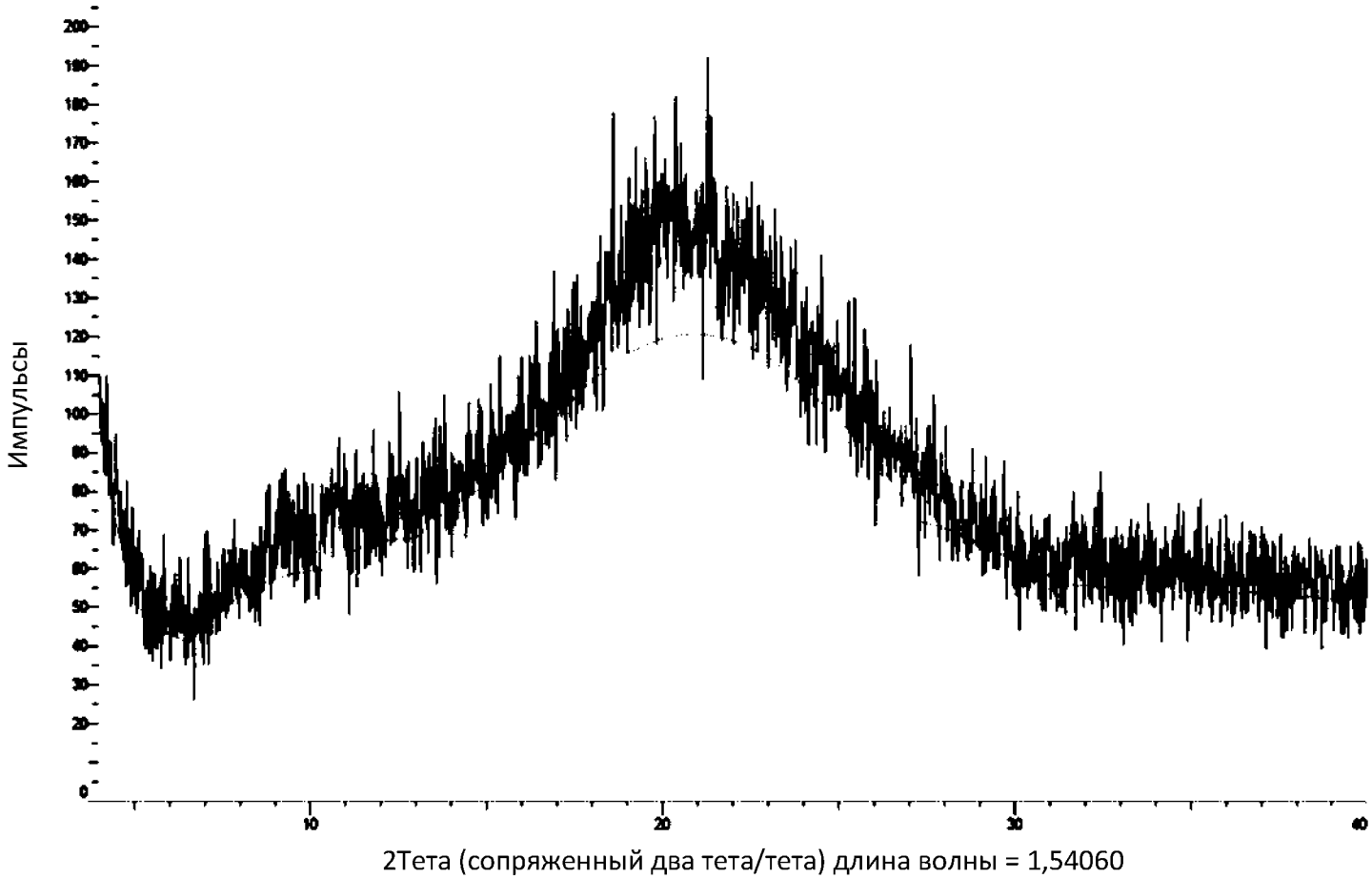
25. Композиция по п. 24, отличающаяся тем, что композиция, содержащая соединение формулы I, вводится один раз в сутки или два раза в сутки.

26. Способ лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из воспаления; фиброза, такого как фиброз легких, фиброз печени, фиброз почек, офтальмологический фиброз и фиброз кожи и сердца; рубцевания; образования келоидов;

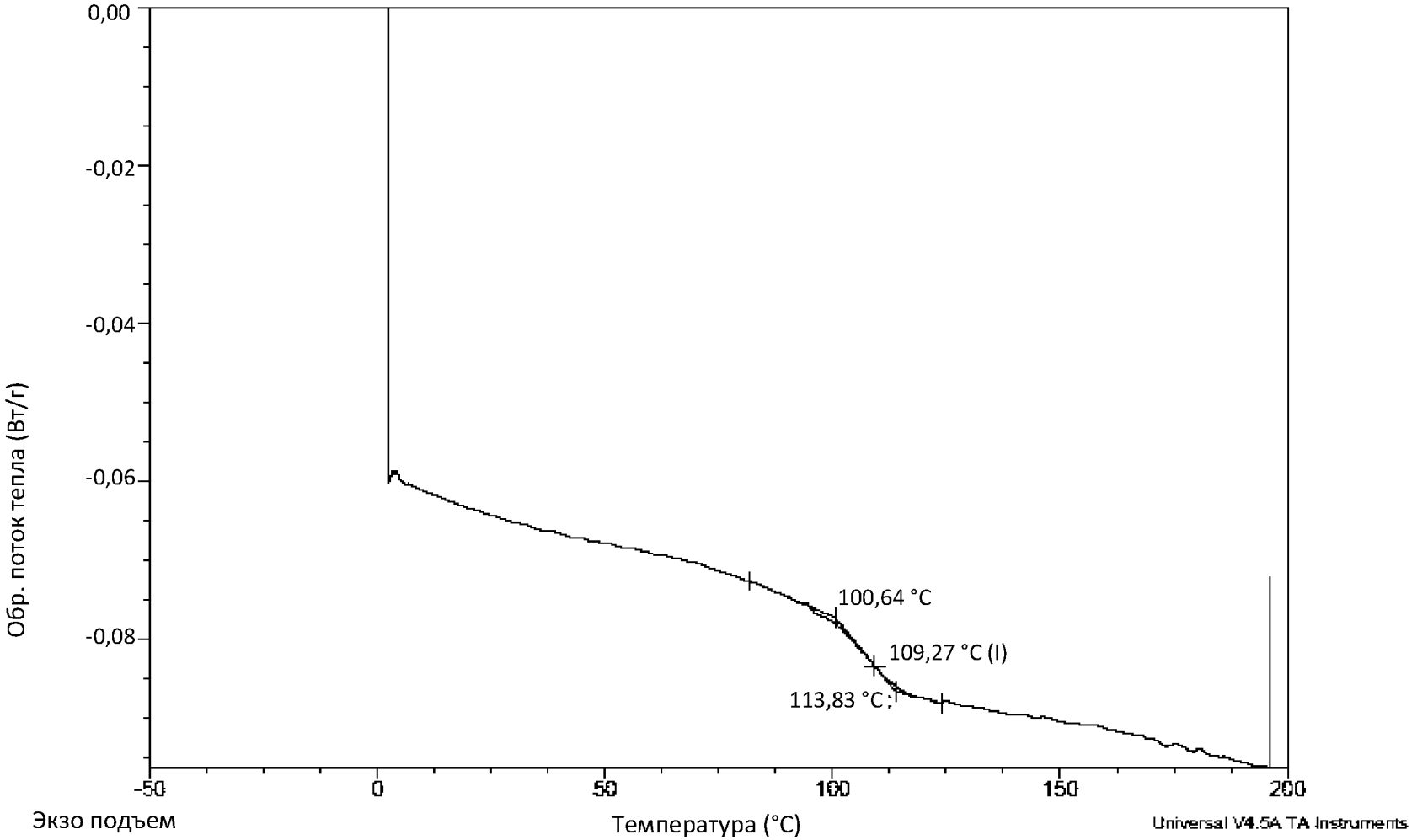
аномального рубцевания; хирургических спаек; септического шока; рака, такого как карциномы, саркомы, лейкозы и лимфомы, такие как Т-клеточные лимфомы; метастазирующих раковых заболеваний; аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка; метаболических расстройств; сердечной недостаточности; патологического ангиогенеза, такого как офтальмологический ангиогенез, или заболевания или состояния, связанного с офтальмологическим ангиогенезом, например, неоваскуляризации, связанной с раком; и офтальмологических заболеваний, таких как возрастная макулярная дегенерация и неоваскуляризация роговицы; атеросклероза; метаболических заболеваний, таких как диабет; диабета 2 типа; инсулинорезистентности; ожирения; диастолической сердечной недостаточности; астмы и других интерстициальных заболеваний легких, включая синдром Германски-Пудлака, мезотелиомы; болезней печени, таких как неалкогольный стеатогепатит или неалкогольная жировая болезнь печени, у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп. 4-19.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что композицию, содержащую соединение формулы I, вводят один раз в сутки или два раза в сутки.

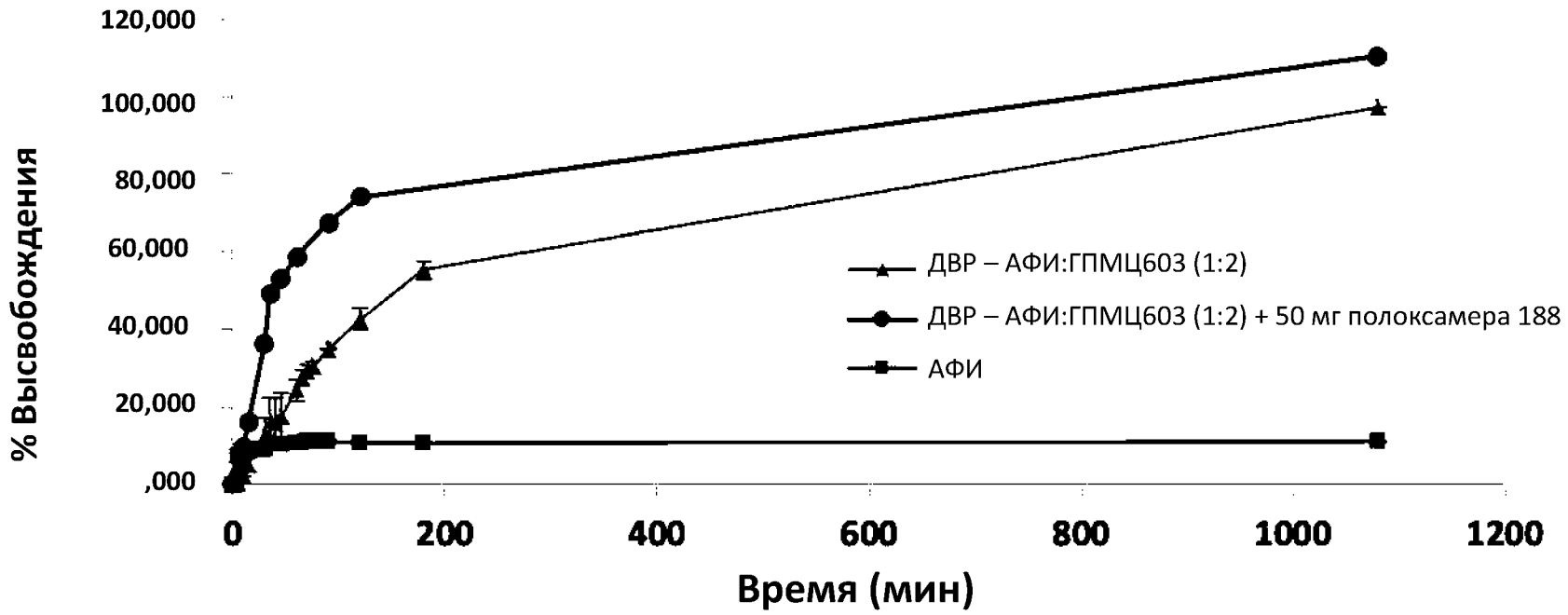
Фигура 1


Импульсы
0
10
20
30
40
2Тета (сопряженный два тета/тета) длина волны = 1,54060

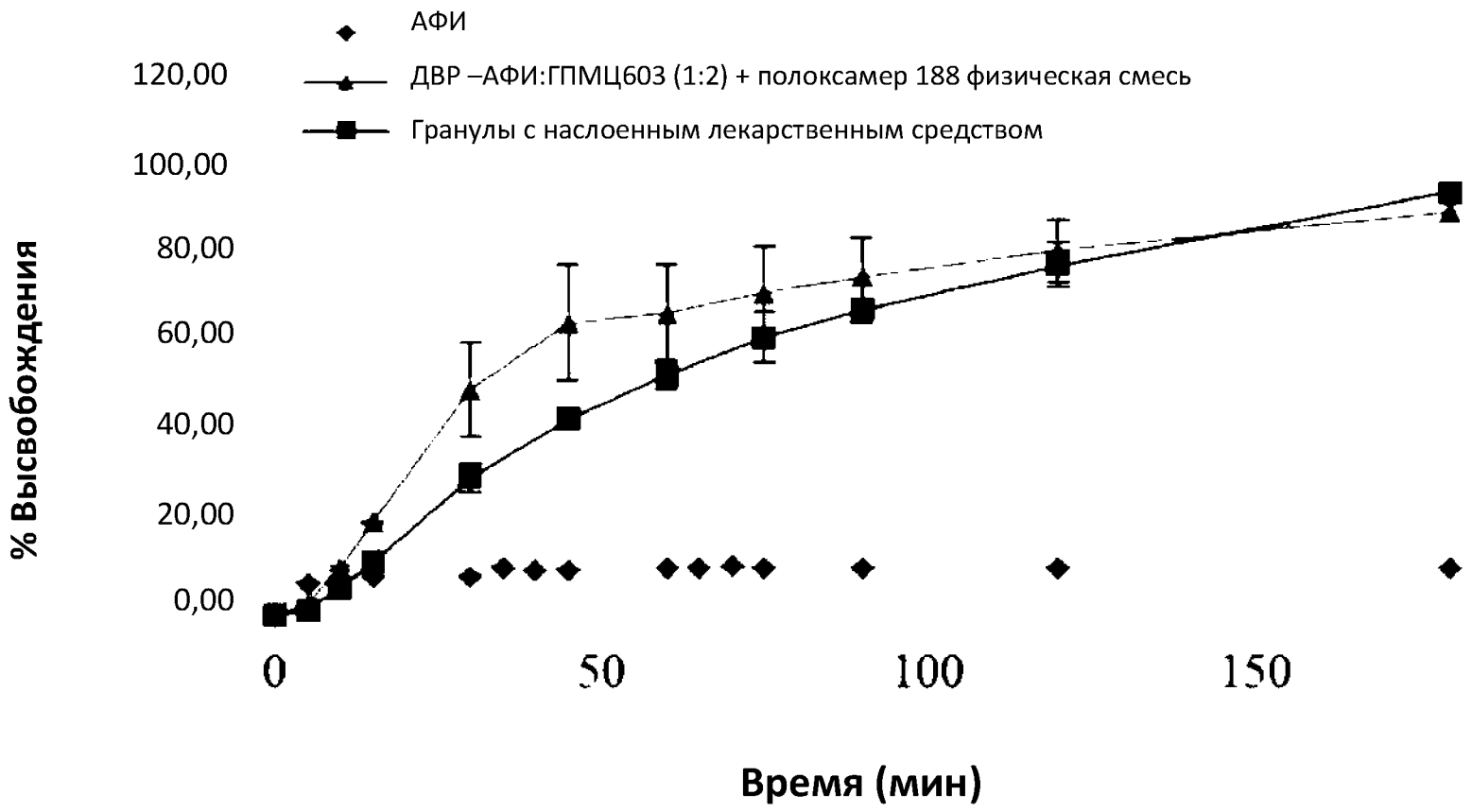
Фигура 2


0,00
-0,02
-0,04
-0,06
-0,08
Обр. поток тепла (Вт/г)
100,64 °C
109,27 °C (I)
113,83 °C
-50
0
50
100
150
200
Экзо подъем
Температура (°C)
Universal V4.5A TA Instruments

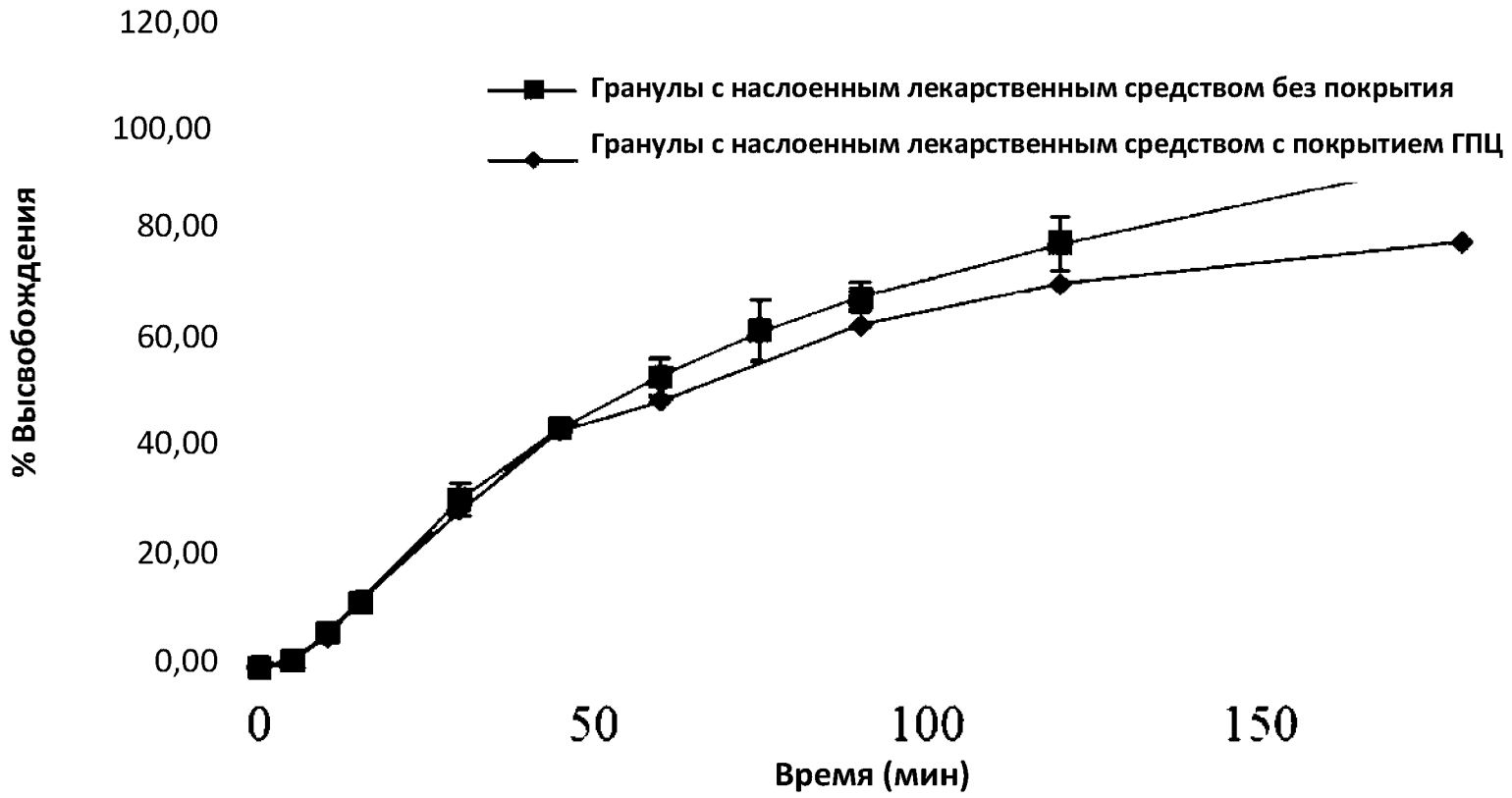
Фигура 3


120,000
100,000
80,000
60,000
40,000
20,000
,000
% Высвобождения
0
200
400
600
800
1000
1200
Время (мин)
ДВР – АФИ:ГПМЦ603 (1:2)
ДВР – АФИ:ГПМЦ603 (1:2) + 50 мг полоксамера 188
АФИ

Фигура 4


АФИ
ДВР –АФИ:ГПМЦ603 (1:2) + полоксамер 188 физическая смесь
Гранулы с наслоенным лекарственным средством
120,00
100,00
80,00
60,00
40,00
20,00
0,00
% Высвобождения
0
50
100
150
Время (мин)

Фигура 5


120,00
100,00
80,00
60,00
40,00
20,00
0,00
% Высвобождения
Гранулы с наслоенным лекарственным средством без покрытия
Гранулы с наслоенным лекарственным средством с покрытием ГПЦ
0
50
100
150
Время (мин)