

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192753 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.11

(51) Int. Cl. C07D 471/18 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.04.10

(54) ПОВЫШЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМОРФНЫХ ТВЕРДЫХ И СОЛЮБИЛИЗИРОВАННЫХ СОСТАВОВ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ В ПЛАЗМЕ

(31) 62/832,606

(32) 2019.04.11

(33) US

(86) PCT/US2020/027677

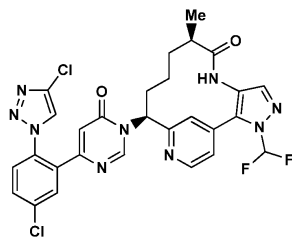
(87) WO 2020/210629 2020.10.15

(71) Заявитель:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Гармис Роберт Дж., Левонс Жакуан
Калани, Редди Джей Поома,
Стефански Кевин Дж., Вакнис
Врушали М., Зимба Тереза М.
(US), Саксена Аджай, Сридхар
Срикант Коравати, Чован Гаджедра
Сингх, Пал Шармиста, Паттассери
Шабеерали, Нарасимхамуртхи Роопа,
Пандуранга Нарайян Свами (IN)

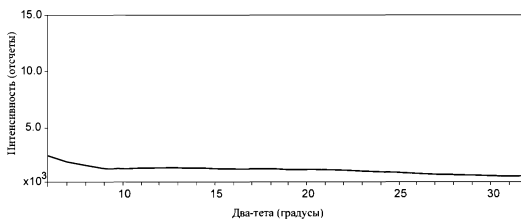
(74) Представитель:
Угрюмов В.М., Гизатуллина Е.М.,
Строкова О.В. (RU)

(57) Изобретение относится к твердым аморфным дисперсиям, содержащим соединение (I), имеющее формулу



(I)

и один или несколько полимеров, или к составам в виде раствора, содержащим соединение (I) и один или несколько соразтворителей и поверхностно-активных веществ. Составы проявляют улучшенную стабильность и биодоступность.



A1

202192753

202192753

A1

**ПОВЫШЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМОРФНЫХ ТВЕРДЫХ И
СОЛЮБИЛИЗИРОВАННЫХ СОСТАВОВ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ В ПЛАЗМЕ**

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0001] Настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам, содержащим ингибитор фактора XIa (FXIa) и в виде твердой дисперсии необязательно один или несколько полимеров или в виде жидкой дисперсии один или несколько соразтворителей, комплексообразующих веществ и поверхностно-активных веществ. Более конкретно, настоящее изобретение относится к биодоступным аморфным твердым дисперсиям или лекарственным формам солюбилизованного раствора (*например*, капсулы с жидким наполнителем) ингибитора FXIa, которые являются стабильными в твердом или жидком состоянии в течение увеличенных периодов времени.

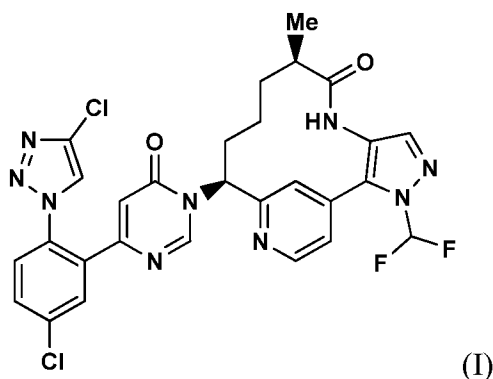
Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] Тромбоэмболических осложнения остаются основной причиной смерти в развитых странах, несмотря на доступность антикоагулянтов, таких как варфарин (COUMADIN®), гепарин, низкомолекулярные гепарины (LMWH), а также синтетические пентасахариды и антитромбоцитарные средства, такие как аспирин и клопидогрел (PLAVIX®). Пероральный антикоагулянт варфарин ингибирует посттрансляционное созревание факторов свертывания крови VII, IX, X и протромбина и доказал свою эффективность как при венозном, так и при артериальном тромбозе. Однако его использование ограничено из-за узкого терапевтического индекса, медленного начала терапевтического эффекта, многочисленных пищевых и лекарственных взаимодействий, а также необходимости контроля и корректировки дозы. Таким образом, все большее значение приобретает открытие и разработка безопасных и эффективных пероральных антикоагулянтов для профилактики и лечения широкого спектра тромбоэмболических осложнений.

[0003] Один из подходов состоит в ингибировании образования тромбина посредством нацеливания на ингибирование фактора свертывания крови FXIa. FXIa представляет собой сериновую протеазу плазмы, участвующую в регуляции свертывания крови, которая инициируется *in vivo* путем связывания тканевого фактора (TF) с фактором VII (FVII) с образованием фактора VIIa (FVIIa). Полученный комплекс TF: FVIIa

активирует фактор IX (FIX) и фактор X (FX), что приводит к продукции фактора Ха (FXa). Образованный FXa катализирует превращение протромбина в небольшие количества тромбина до того, как этот путь блокируется ингибитором пути тканевого фактора (TFPI). Затем процесс коагуляции распространяется через активацию обратной связи факторов V, VIII и XI каталитическими количествами тромбина (Gailani, D. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007).) Результирующий всплеск тромбина превращает фибриноген в фибрин, который полимеризуется с образованием структурной основы сгустка крови и активирует тромбоциты, которые являются ключевым клеточным компонентом свертывания крови (Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003)). Поэтому FXIa играет ключевую роль в распространении этой петли усиления и, таким образом, является привлекательной мишенью для антитромботической терапии.

[0004] Недавно были открыты ингибиторы FXIa, которые могут быть полезны для лечения тромбоземболических осложнений. Один такой ингибитор, (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-он, имеет структуру формулы (I):



и упоминается в настоящем документе как «соединение (I)». Соединение (I), способ получения соединения (I) и способы лечения с использованием соединения (I) раскрыты в публикации патентной заявки США № 2016/0096839, которая переуступлена настоящему правопреемнику и включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Это соединение является неионизируемым в физиологически значимой области и имеет низкую растворимость в воде при комнатной температуре. Эти характеристики соединения (I) затрудняют получение состава для перорального введения с достижением терапевтически эффективных уровней в крови.

[0005] Твердые дисперсионные системы аморфного лекарственного средства были исследованы с целью ингибирования роста кристаллов и усиления растворения плохо растворимых в воде лекарственных средств. См., например, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 63:103-114 (2006). В общем, было обнаружено, что

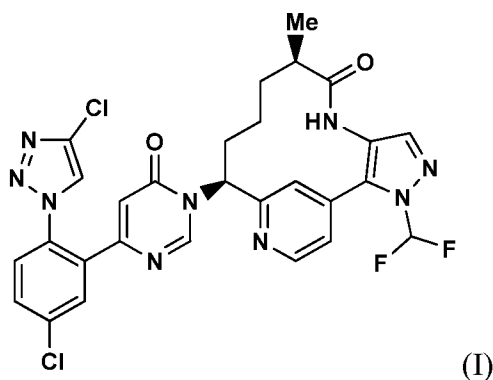
эффективные твердые аморфные дисперсии требуют включения по меньшей мере 20 мас./мас. % или более полимеров (см., например, WO 10/102245 и US 2003/0219489). В одном случае сообщается, что 5 мас./мас. % провидона (PVP) может ингибировать рост кристаллов индометацина в молекулярной дисперсии, как сообщается, посредством образования водородной связи активного ингредиента с полимером PVP. См. *Pharmaceutical Research*, 16:1722-1728 (1999). Также были раскрыты полимерные составы противоглистных средств, которые проявляют повышенную растворимость и антигельминтную активность. См. EP 0 224 249.

[0006] Поэтому в данной области техники в настоящее время существует потребность в одном или нескольких биодоступных составах соединения (I), которые являются стабильными, имеют желаемый фармацевтический профиль и поддаются условиям производства.

[0007] В соответствии с настоящим изобретением неожиданно было обнаружено, что соединение (I) может быть составлено в виде аморфной твердой дисперсии в фармацевтически приемлемых полимерах, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза ацетат сукцинат (HPMCAS), посредством распылительной сушки. Полученная высушенная распылением твердая дисперсия (SDD) обладает превышающей ожидания физической и химической стабильностью при высокой лекарственной нагрузке активного фармацевтического ингредиента (API), включающего 100% аморфный API. SDD также демонстрирует неожиданно хорошую стабильность в условиях повышенной влажности. Кристаллизация не наблюдалась в течение от трех до шести месяцев, когда образцы состава непосредственно подвергались воздействию высокой относительной влажности (например, 75%). Поведение при растворении состава было устойчивым для всех композиций SDD и не изменялось при воздействии стресса. Таким образом, лекарственный продукт сохраняет характеристики эффективности при всех типичных условиях хранения и не требует контроля упаковки, такого как осушитель и пароизоляция. В соответствии с настоящим изобретением также неожиданно было обнаружено, что соединение (I) может быть солюбилизировано в растворе с терапевтической эффективностью, сопоставимой с составом SDD.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0008] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению (I) формулы ниже в аморфной форме.

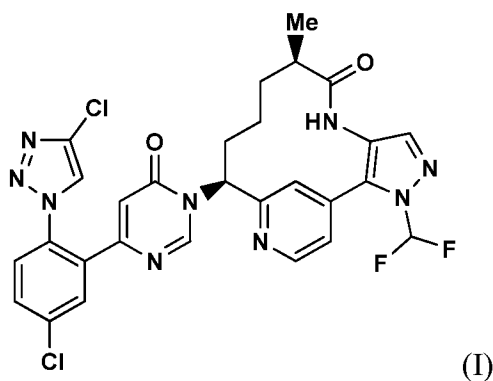


[0009] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к аморфному соединению (I), которое проявляет порошковую рентгенограмму (PXRД), по существу как показано на Фиг. 1.

[0010] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к аморфному соединению (I), которое проявляет порошковую рентгенограмму (PXRД), по существу как показано на Фиг. 3.

[0011] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способам получения аморфной формы соединения (I) посредством сушки замораживанием, распылительной сушки, испарения лиофилизации, быстрого охлаждения расплава или экструзии или любой их комбинации. Например, аморфная форма может быть получена посредством лиофилизации. Согласно другому примеру аморфная форма может быть получена посредством распылительной сушки.

[0012] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к аморфной твердой дисперсии, содержащей соединение (I) формулы



и фармацевтически приемлемый полимер, где указанный полимер выбран из группы, состоящей из без ограничения PVP, НРМСАС и НРМС.

[0013] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу получения аморфной твердой дисперсии соединения (I), причем указанный способ предусматривает:

(а) получение жидкого раствора, содержащего соединение (I), по меньшей мере один полимер и растворитель, и

(b) распылительную сушку указанного жидкого раствора с получением посредством этого указанной аморфной твердой дисперсии.

Жидкий раствор может содержать по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из уксусной кислоты, ацетона, дихлорметана, тетрагидрофурана, спирта (например, метанол или этанол), этилацетата, метилэфиркетона, дихлорметана и воды. Согласно некоторым вариантам осуществления жидкий раствор может содержать по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетона, тетрагидрофурана, спирта, этилацетата, метилэфиркетона, дихлорметана и воды. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель представляет собой дихлорметан и метанол. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель представляет собой ацетон, дихлорметан и метанол. Например, растворителем может быть ацетон. Полимер может быть выбран из группы, состоящей из PVP, сополимера PVP и винилацетата, НРМСАС и НРМС. Например, полимером может быть НРМСАС.

[0014] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество аморфной твердой дисперсии согласно настоящему изобретению.

[0015] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для перорального введения.

[0016] Согласно другому аспекту фармацевтическая композиция, составленная для перорального введения, находится в форме капсул, таблеток, пилюль, порошков, гранул или суспензий.

[0017] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к составу в форме раствора, содержащему соединение (I) и соразтворитель, такой как органический растворитель, и необязательно комплексообразующее вещество, полимер, поверхностно-активное вещество или воду.

[0018] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к составу в форме раствора, содержащему от приблизительно 1 мг/мл до 10 мг/мл активного соединения (I), вместе с до приблизительно 85% (об./об.) соразтворителя, необязательно до приблизительно 20% (об./об.) полимера, необязательно до приблизительно 20% (об./об.) комплексообразующего вещества, до приблизительно 60% (об./об.) поверхностно-активного вещества и необязательно до приблизительно 10% (об./об.) воды.

[0019] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к составу в форме раствора, содержащему приблизительно от 1 мг/мл до 10 мг/мл активного соединения (I), вместе с до приблизительно 85% (об./об.) полиэтиленгликоля (PEG) в

качестве сорастворителя, необязательно до приблизительно 20% (об./об.) PVP K30 в качестве полимера, и до приблизительно 50% (об./об.) Tween 80 или витамина Е полиэтиленгликоль сукцината (TPGS) в качестве поверхностно-активного вещества.

[0020] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к составу в форме раствора, содержащему приблизительно от 1 мг/мл до 10 мг/мл активного соединения (I), вместе с приблизительно от 35 до 80% (об./об.) PEG, приблизительно от 0 до 20% PVP K30 и приблизительно от 2 до 50% (об./об.) Tween 80.

[0021] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к составу в форме раствора, содержащему приблизительно от 1 мг/мл до 10 мг/мл активного соединения, вместе с приблизительно от 50 до 85% (об./об.) PEG, приблизительно от 5 до 40% (об./об.) Tween 80.

[0022] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к составу в форме раствора, содержащему приблизительно от 1 мг/мл до 10 мг/мл активного соединения, вместе с приблизительно 80% (об./об.) PEG и приблизительно 20% (об./об.) Tween 80.

[0023] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической капсуле, содержащей состав в форме раствора или в полутвердой форме. Эта фармацевтическая капсула предпочтительно представляет собой желатиновую капсулу.

[0024] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции, предусматривающему растворение соединения (I) в PEG, TPGS, PVP K30, Tween 80, этаноле или воде или любой их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно предусматривает стадию добавления композиции в фармацевтическую капсулу.

[0025] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики тромбоэмболического осложнения, включая без ограничения артериальные сердечнососудистые тромбоэмболические осложнения, венозные сердечнососудистые тромбоэмболические осложнения, артериальные цереброваскулярные тромбоэмболические осложнения и венозные цереброваскулярные тромбоэмболические осложнения, который предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции в форме фармацевтической капсулы согласно одному или нескольким из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

[0026] Настоящее изобретение относится к этим, а также другим важным аспектам, описанным далее.

Краткое описание чертежей

[0027] На Фиг. 1 показана порошковая рентгенограмма высушенной замораживанием аморфной формы соединения (I).

[0028] На Фиг. 2 показана термограмма модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) аморфной формы соединения (I).

[0029] На Фиг. 3 показана порошковая рентгенограмма высушенной распылительной сушкой аморфной формы соединения (I).

[0030] На Фиг. 4 показана термограмма модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) высушенной распылительной сушкой аморфной формы соединения (I).

[0031] На Фиг. 5 показан спектр ядерного магнитного резонанса в твердом состоянии (ssNMR) высушенной распылительной сушкой аморфной формы соединения (I).

[0032] На Фиг. 6 показана порошковая рентгенограмма композиции аморфной твердой дисперсии соединения (I) и HPMCAS.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Определения

[0033] В контексте настоящего изобретения форма единственного числа означает одно или несколько, если не указано иное.

[0034] В контексте настоящего изобретения «аморфная» относится к твердой форме молекулы и/или иона, которая не является кристаллической. Аморфное твердое вещество не имеет четкой картины дифракции рентгеновских лучей с резкими максимумами.

[0035] В контексте настоящего изобретения «площадь под кривой» («AUC») относится к площади под кривой, определяемой изменениями концентрации в крови активного фармацевтического ингредиента или метаболита активного фармацевтического ингредиента с течением времени после введения дозы активного фармацевтического ингредиента. «AUC_{0-inf}» представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации от времени, экстраполированной до бесконечности после введения дозы. «AUC_{0-t}» представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента времени до момента времени t после введения дозы, где t представляет собой последний момент времени с измеряемой концентрацией.

[0036] В контексте настоящего изобретения «C_{max}» относится к максимальному значению концентрации в крови, показанному на кривой, которая иллюстрирует изменения концентраций в крови активного фармацевтического ингредиента или метаболита активного фармацевтического ингредиента с течением времени.

[0037] В контексте настоящего изобретения « t_{\max} » относится к самому раннему моменту времени, когда концентрация в крови активного фармацевтического ингредиента или метаболита активного фармацевтического ингредиента достигает максимального значения.

[0038] В контексте настоящего изобретения «биодоступность» относится к скорости и степени, с которой активный ингредиент или активный фрагмент всасывается из лекарственного продукта и становится доступным в месте действия. Для лекарственных продуктов, которые не предназначены для всасывания в кровотоки, биодоступность можно оценить с помощью измерений, предназначенных для отражения скорости и степени, с которой активный ингредиент или активный фрагмент становится доступным в месте действия. Например, биодоступность можно измерить как количество активного ингредиента в крови (сыворотке или плазме) в качестве функции времени. Фармакокинетические (ПК) параметры, такие как AUC, C_{\max} или t_{\max} , можно использовать для измерения и оценки биодоступности.

[0039] В контексте настоящего изобретения «дозировка» или «доза» относится к любой форме состава активного ингредиента, которая содержит количество, достаточное для достижения терапевтического эффекта при однократном введении.

[0040] В контексте настоящего изобретения «влияние приема пищи» означает значительную разницу в биодоступности лекарственного средства у пациента, когда лекарственное средство применяют натощак по сравнению с состоянием после приема пищи. «Отсутствие влияния приема пищи» означает, что нет значительной разницы в биодоступности лекарственного средства у пациента, когда лекарственное средство применяют натощак по сравнению с состоянием после приема пищи.

[0041] В контексте настоящего изобретения «состав» и «композиция», которые используются взаимозаменяемо, относятся к комбинации элементов, которые представлены вместе для данной цели. Такие термины хорошо известны специалистам в данной области техники.

[0042] В контексте настоящего изобретения «твердая дисперсия» относится к системе в твердом состоянии, включающей по меньшей мере два компонента, где один компонент диспергирован во всем другом компоненте или компонентах. Термин «аморфная твердая дисперсия» в контексте настоящего изобретения относится к стабильным твердым дисперсиям, содержащим аморфное лекарственное вещество и матрицу-носитель. «Аморфное лекарственное вещество» в контексте настоящего изобретения представляет собой аморфную твердую дисперсию, содержащую лекарственное вещество в по существу аморфном твердом состоянии. По существу

аморфное состояние может означать, что по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, или по меньшей мере 95% лекарственного вещества в дисперсии находятся в аморфной форме.

[0043] В контексте настоящего изобретения «фармацевтически приемлемые» относится к тем соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

[0044] В контексте настоящего изобретения «стабильное соединение» и «стабильная структура» относятся к соединению, которое достаточно устойчиво для того, чтобы выдержать выделение до полезной степени чистоты из реакционной смеси и составление в эффективное терапевтическое средство. Настоящее изобретение предназначено для реализации стабильных соединений.

[0045] В контексте настоящего изобретения «лечить» или «лечение» охватывает лечение болезненного состояния у млекопитающего, особенно у человека, и включает: (a) предотвращение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но оно еще не было диагностировано, (b) ингибирование болезненного состояния, т.е. остановку его развития, и/или (c) облегчение болезненного состояния, т.е. вызов регресса болезненного состояния.

[0046] В контексте настоящего изобретения «включает», «включающий», «содержит», «содержащий», «имеет» или «имеющий» и тому подобное означают «содержащий».

[0047] Все числа, выражающие количества ингредиентов, массовые проценты, температуры и так далее, которым предшествует слово «приблизительно», следует понимать только как приближения, так что небольшие изменения выше и ниже указанного числа могут использоваться для достижения по существу тех же результатов, что и указанное число. Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, которым предшествует слово «приблизительно», представляют собой приближения, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые стремятся получить. По крайней мере и не в качестве попытки ограничить применение доктрины эквивалентов до объема притязаний, каждый числовой параметр должен по меньшей мере истолковываться в свете ряда сообщенных значащих цифр и с применением обычных методов округления.

[0048] Все измерения допускают экспериментальные ошибки и находятся в пределах сущности настоящего изобретения.

[0049] Аббревиатуры в контексте настоящего изобретения определены следующим образом: «1 x» означает один раз, «2 x» означает дважды, «3 x» означает трижды, «°C» означает градусы Цельсия, «экв.» означает эквивалент или эквиваленты, «г» означает грамм или граммы, «мг» означает миллиграмм или миллиграммы, «кг» означает килограмм или килограммы, «л» означает литр или литры, «мл» означает миллилитр или миллилитры, «мкл» означает микролитр или микролитры, «Н» означает нормальная, «М» означает молярная, «ммоль» означает миллимоль или миллимоли, «мин» означает минуту или минуты, «ч» означает час или часы, «rt» означает комнатную температуру, «RT» означает время удерживания, «RBF» означает круглодонную колбу, «атм» означает атмосферу, «пси» означает фунты на квадратный дюйм, «конц.» означает концентрат, «нас.» или «насыщ.» означает насыщенный, «SFC» означает сверхкритическую жидкостную хроматографию, «MW» означает молекулярную массу, «mp» означает температуру плавления, «ee» означает энантиомерный избыток, «MS» или «масс-спектрометрия» означает масс-спектрометрию, «ESI» означает масс-спектроскопию с ионизацией электрораспылением, «HR» означает высокое разрешение, «HRMS» означает масс-спектрометрию высокого разрешения, «LCMS» означает жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией, «ВЭЖХ» означает высокоэффективную жидкостную хроматографию, «ОФ ВЭЖХ» означает ВЭЖХ с обращенной фазой, «ЯМР» означает спектроскопию ядерного магнитного резонанса, «Гц» означает Герц, а «α», «β», «R», «S», «E» и «Z» означают стереохимические обозначения, известные специалисту в данной области техники.

Аморфная твердая дисперсия

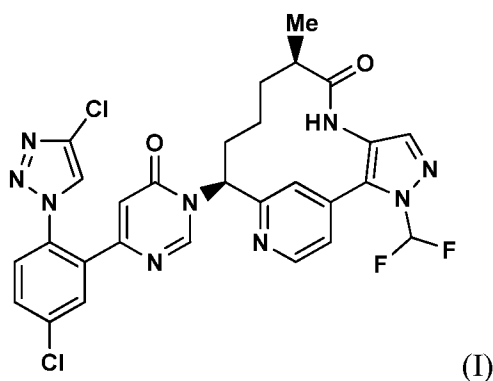
[0050] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к аморфной форме соединения (I). Эта новая аморфная форма может быть охарактеризована посредством, например, порошковой рентгеновской дифракции.

[0051] Например, как показано на Фиг. 1, аморфная форма имеет порошковую рентгенограмму, показывающую отсутствие пиков кристаллической структуры, указывая на аморфное твердое вещество. Аморфное соединение, как определено выше, дополнительно охарактеризовано посредством по меньшей мере одного из следующих признаков: профиль модулированной DSC, охарактеризованный посредством температуры стеклования при приблизительно 163°C, как показано на Фиг. 2.

[0052] Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к способам получения нового аморфного соединения (I). Согласно одному варианту осуществления аморфное соединение (I) получают посредством растворения соединения (I) в смеси ацетонитрила и воды. Полученный раствор замораживают с применением сухого льда и затем подвергают лиофилизации в вакууме. Исходное вещество, применяемое для получения аморфного соединения (I), предпочтительно находится в кристаллической форме.

[0053] Аморфное соединение (I), как определено выше, является химически и физически стабильным. Эти свойства позволяют получать твердые формы, содержащие соединение согласно настоящему изобретению.

[0054] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к композиции в форме аморфной твердой дисперсии соединения (I) формулы



и фармацевтически приемлемого полимера, где полимер выбран из группы, содержащей PVP, НРМСАС и НРМС и т.д., в частности НРМСАС. Аморфная твердая дисперсия соединения (I) согласно настоящему изобретению имеет неожиданно предпочтительный фармацевтический профиль. Дисперсия проявляет превосходную биодоступность при пероральном введении и неожиданно является как химически, так и физически стабильной в твердом состоянии.

[0055] Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится к аморфной твердой дисперсии, где соотношение соединения (I) и полимера находится в интервале от приблизительно 99 до приблизительно 75% (мас./мас.) соединения (I) и от приблизительно 1 до приблизительно 25% (мас./мас.) полимера. Если не указано иное, процент (%) компонентов приведен на основе масса/масса или «мас./мас.».

[0056] Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к аморфной твердой дисперсии, где соотношение соединения (I) и полимера находится в интервале от приблизительно 74 до приблизительно 50% (мас./мас.) соединения (I) и от приблизительно 26 до приблизительно 50% (мас./мас.) полимера.

[0057] Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к аморфной твердой дисперсии, где соотношение соединения (I) и полимера находится в интервале от приблизительно 49 до приблизительно 25% (мас./мас.) соединения (I) и от приблизительно 51 до приблизительно 75% (мас./мас.) полимера.

[0058] Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к аморфной твердой дисперсии, полученной посредством способов лиофилизации или распылительной сушки, предпочтительно посредством распылительной сушки.

[0059] Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к аморфной твердой дисперсии, которая является стабильной в твердом состоянии в течение по меньшей мере приблизительно 12 месяцев.

[0060] Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к аморфной твердой дисперсии, которая является стабильной в твердом состоянии в течение по меньшей мере приблизительно 24 месяцев.

[0061] Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, состоящей из фармацевтически приемлемого носителя и терапевтически эффективного количества дисперсии.

[0062] Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к биодоступной при пероральном введении композиции, содержащей дисперсию.

[0063] Для того, чтобы получить композиции, описанные в настоящем документе выше, можно использовать различные средства получения, доступные специалисту в данной области техники. Аморфные дисперсии согласно настоящему изобретению можно получить посредством лиофилизации или распылительной сушки. Согласно некоторым вариантам осуществления дисперсия, полученная способом, описанным в настоящем документе, не показывает признаков кристаллизации. Для того, чтобы получить композиции, описанные в настоящем документе выше, предпочтительно можно использовать методики распылительной сушки. Реакционные условия распылительной сушки могут включать применение растворов уксусной кислоты, ацетона, дихлорметана, метанола, этанола или других растворителей, которые необязательно включают воду (0-40% (об./об.)). Предпочтительные реакционные условия распылительной сушки включают применение растворов ацетона, метанола или этанола, которые необязательно включают воду (0-40% (об./об.)) с температурой на входе в устройство для распылительной сушки, как правило приблизительно 70-175 °С. Температуры выше 175 °С также являются возможными при применении растворителей с более высоким содержанием воды,

например, этанола. Высушенное посредством распылительной сушки вещество может иметь размер частиц, где 90% частиц меньше 100 мкм. Как правило, высушенное посредством распылительной сушки вещество имеет размер частиц, где 90% частиц меньше 50 мкм. На Фиг. 6 подтверждена некристаллическая аморфная природа согласно настоящему изобретению. Дисперсии согласно настоящему изобретению неожиданно являются химически и физически стабильными, как проиллюстрировано в Примере 3. Например, на основе данных, приведенных в Примере 3, ожидается, что соединение (I), содержащееся в дисперсии, проявляет разрушение менее 10% при хранении при 25°C/60% относительной влажности в течение по меньшей мере 12 месяцев

[0064] Композиции согласно настоящему изобретению, описанные в настоящем документе согласно различным вариантам осуществления, затем могут быть таблетированы с использованием оборудования и методик, доступных в данной области техники. При желании или необходимости в смесь для таблетирования также могут быть включены подходящие дополнительные связующие, смазывающие вещества, средства для улучшения распадаемости и красители. Подходящие связующие включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль и тому подобное. Смазывающие вещества, используемые в этих лекарственных формах, включают олеат натрия, стеарат магния и тому подобное. Средства для улучшения распадаемости включают без ограничения крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и тому подобное.

[0065] Таблетки составляют, например, путем приготовления порошкообразной смеси, гранулирования или брикетирования, добавления смазывающего вещества и средства для улучшения распадаемости и прессования в таблетки. Порошкообразную смесь готовят путем смешивания измельченного подходящим образом соединения с разбавителем или основой, как описано выше, и необязательно со связующим, таким как карбоксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин или провидон, замедлителем затвердевания раствора, таким как парафин, ускорителем резорбции, такие как четвертичная соль, и/или абсорбирующим средством, таким как бентонит, каолин или дикальцийфосфат. Таблетка может быть с покрытием или без него. Согласно некоторым вариантам осуществления состав в форме таблетки оптимизирован для непрерывного производства без значительного изменения качественных характеристик, например, растворения.

[0066] Порошкообразную смесь можно гранулировать путем смачивания связующим, таким как сироп, крахмальная паста, растительная слизь акации или растворы

целлюлозных или полимерных веществ, и проталкивания через сито. В качестве альтернативы гранулированию порошкообразную смесь можно пропустить через таблетировочную машину, в результате чего плохо сформированные слитки разбиваются в гранулы. Гранулы могут быть смазаны для предотвращения прилипания к формам для формования таблеток посредством добавления стеариновой кислоты, стеаратной соли, талька или минерального масла. Смесь со смазывающими веществами затем прессуют в таблетки.

[0067] Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть объединены со свободно текущим инертным носителем и напрямую спрессованы в таблетки без стадий гранулирования или брикетирования. Может быть обеспечено прозрачное или непрозрачное защитное покрытие, состоящее из герметизирующего слоя шеллака, покрытия из сахара или полимерного вещества и полирующего покрытия из воска. К этим покрытиям можно добавлять красители для различия разных однократных доз.

[0068] В качестве неограничивающего примера с применением композиций, описанных в настоящем документе, могут быть получены таблетки, содержащие от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг, предпочтительно приблизительно от 10 до приблизительно 500 мг и от предпочтительно приблизительно 25 до приблизительно 200 мг соединения (I). Другие единицы дозы входят в объем настоящего изобретения. В частности, таблетки, содержащие высушенную распылением композицию, содержащую соединение (I) и полимер, такой как НРМСАС, показали улучшенные скорости растворения *in vitro*, хорошую биодоступность при пероральном введении *in vivo* у собак и людей и хорошую химическую/физическую стабильность.

[0069] Композиции согласно настоящему изобретению, описанные в настоящем документе согласно различным вариантам осуществления, также могут быть заполнены в капсулы с использованием оборудования и методик, доступных в данной области техники. Капсулы затем получают путем заполнения сформированных желатиновых оболочек или оболочек. В дополнение к желатину, другие вещества для оболочки капсулы или оболочки включают гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС), целлюлозу, метилцеллюлозу, крахмал, другие вещества и комбинации любых из вышеперечисленных.

[0070] Другие способы получения капсул (как твердых, так и мягких), доступные специалисту в данной области техники, также можно использовать, как описано выше. При желании также могут присутствовать ароматизатор, консервант, диспергирующее средство и краситель. Вещества, способствующие скольжению, и смазывающие вещества, такие как коллоидный диоксид кремния, тальк, стеарат магния, стеарат кальция или твердый полиэтиленгликоль, могут быть добавлены в смесь перед операцией заполнения. Средство

для улучшения распадаемости или солюбилизующий агент, как например агар-агар, карбонат кальция или карбонат натрия, также могут быть добавлены для улучшения доступности лекарственного средства при проглатывании капсулы. Более того, если желательно или необходимо, в смесь также могут быть включены подходящие дополнительные связующие, смазывающие вещества, средства для улучшения распадаемости и красители. Подходящие связующие включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль и тому подобное. Смазывающие вещества, используемые в этих лекарственных формах, включают олеат натрия, хлорид натрия и тому подобное. Средство для улучшения распадаемости включают без ограничения крахмал, метилцеллюлозу, агар, бетонит, ксантановую камедь и тому подобное.

[0071] Двустворчатые капсулы могут быть окантованы, например, раствором на основе желатина для твердых желатиновых капсул или раствором на основе НРМС для капсул НРМС.

[0072] В качестве неограничивающего примера, с применением композиций, описанных в настоящем документе, могут быть получены капсулы, содержащие от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг, предпочтительно от приблизительно 50 до приблизительно 600 мг и предпочтительно от приблизительно 100 до приблизительно 500 мг соединения (I). Другие единицы дозы входят в объем настоящего изобретения.

[0073] В частности, капсулы, содержащие соединение (I), продемонстрировали хорошие скорости растворения *in vitro*, а также хорошую биодоступность при пероральном введении у собак. Что еще более важно, композиции согласно различным вариантам осуществления настоящего изобретения продемонстрировали постоянную и хорошую биодоступность у людей при пероральном введении с использованием капсульного механизма. Такая повышенная биодоступность является неожиданной из-за наличия значительного осаждения лекарственного средства, наблюдаемого в ходе исследований *in vitro*, и отсутствия корреляции *in vitro/in vivo*.

[0074] Композиции капсул согласно настоящему изобретению, содержащие соединение (I), обладают высокой стабильностью при хранении, демонстрируя хорошую долгосрочную химическую и физическую стабильность. Это означает, что они демонстрируют небольшое (менее чем приблизительно 5%) разрушение в течение по меньшей мере приблизительно 12 месяцев и, в частности, по меньшей мере приблизительно 24 месяцев, при хранении в закрытом контейнере при приблизительно 25°C/60% относительной влажности или также при 30°C/65% относительной влажности.

[0075] Соответственно, настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности FXIa у пациента, предусматривающему введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической таблетки или капсулы согласно одному или нескольким вариантам осуществления, описанными выше.

[0076] Фармацевтическая композиция соединения (I) в форме таблетки или капсула, как ожидается, является стабильной при хранении в течение увеличенного периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетка или капсула является стабильной при хранении в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетка или капсула является стабильной при хранении в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетка или капсула является стабильной при хранении в течение по меньшей мере приблизительно 12 месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетка или капсула является стабильной при хранении в течение по меньшей мере приблизительно 24 месяцев.

[0077] Фармацевтическая композиция соединения (I) может быть в форме суспензии. Согласно некоторым вариантам осуществления суспензия приводит к *in vivo* наблюдаемой максимальной концентрации лекарственного средства в крови (C_{max}), которая выше в по меньшей мере 70 раз по сравнению с контрольной композицией, содержащей эквивалентное количество недиспергированного лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления суспензия приводит к *in vivo* наблюдаемой максимальной концентрации лекарственного средства в крови (C_{max}), которая выше в по меньшей мере 80 раз по сравнению с контрольной композицией, содержащей эквивалентное количество недиспергированного лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления суспензия приводит к *in vivo* наблюдаемой максимальной концентрации лекарственного средства в крови (C_{max}), которая выше в по меньшей мере 110 раз по сравнению с контрольной композицией, содержащей эквивалентное количество недиспергированного лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления суспензия приводит к *in vivo* AUC, которая выше в по меньшей мере 85 раз по сравнению с контрольной композицией, содержащей эквивалентное количество недиспергированного лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления суспензия приводит к *in vivo* AUC, которая выше в по меньшей мере 140 раз по сравнению с контрольной композицией, содержащей эквивалентное количество недиспергированного лекарственного средства. Недиспергированным лекарственным средством может быть кристаллическое соединение (I).

Состав в форме раствора

[0078] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к составу в форме раствора, содержащему соединение (I) и сорастворитель, такой как органический растворитель, и необязательно комплексообразующее вещество, полимер, поверхностно-активное вещество или воду.

[0079] Сорастворитель может включать без ограничения полярные соединения, которые содержат одну или несколько гидроксильных групп или другие полярные группы. Например, он включает спирт, такой как этанол, предпочтительно этанол безводный, изопропанол, гликоль, такой как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль (PEG 400), полипропиленгликоль или глицерин, гликолевый простой эфир и полиоксиэтиленовый спирт, соединение токоферола, в частности токоферол полиэтиленгликоль, более конкретно сложные эфиры токоферола полиэтиленгликоля и дикислоты (как например сукцинаты, малеаты и т.д.), особенно токоферол полиэтиленгликоль сукцинат, наиболее предпочтительно токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат (TPGS 1000).

[0080] Комплексообразующее вещество включает без ограничения растворимый в воде незамещенный или замещенный α -циклодекстрин (α CD), β -циклодекстрин (β CD) и γ -циклодекстрин (γ CD). Примеры замещенных β -циклодекстринов, которые можно применять согласно настоящему изобретению, включают метил- β -циклодекстрин (M β CD), гидроксипропил-бета-циклодекстрин (HP β CD) и сульфобутиловый простой эфир β -циклодекстрина (SBE β CD). Примеры замещенных гамма-циклодекстринов включают гидроксипропил-гамма-циклодекстрин (HPGCD). Также можно применять смеси циклодекстринов. Согласно одному предпочтительному варианту осуществления циклодекстрин представляет собой гидроксипропил- β -циклодекстрин (HP β CD).

[0081] Полимерным компонентом состава, является один член, выбранный из группы, состоящей из поливинилового спирта, метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилпирролидона (PVP), особенно PVP K30, и коповидона (PVP-поливинилацетат), Pluronic F108, Pluronic F127, Pluronic F68 и их комбинаций.

[0082] Предпочтительно Tween 80 представляет собой предпочтительное поверхностно-активное вещество для активного соединения. Другие поверхностно-активные вещества, которые можно применять согласно настоящему изобретению, включают без ограничения Cremophor EL, Cremophor RH40, Etocas 40, Croduret 60 и Solutol HS 15.

[0083] Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к составу в форме раствора, содержащему приблизительно от 1 мг/мл до 10 мг/мл

активного соединения (I), вместе с до приблизительно 85% (об./об.) соразтворителя, необязательно до приблизительно 20% (об./об.) полимера, необязательно до приблизительно 20% (об./об.) комплексообразующего вещества, до приблизительно 60% (об./об.) поверхностно-активного вещества и необязательно до приблизительно 10% (об./об.) воды. Например, соразтворитель может быть выбран из спирта, PEG, PG и TPGS. В определенных случаях соразтворителем является PEG 400. Комплексообразующее вещество может представлять собой α -циклодекстрин, β -циклодекстрин и γ -циклодекстрин. Например, комплексообразующее вещество может представлять собой гидроксипропил-бета-циклодекстрин (HP β CD) и сульфобутиловый простой эфир β -циклодекстрина (SBE β CD). Поверхностно-активное вещество может быть выбрано из Tween 20, Tween 80, Solutol HS 15, Cremophor EL, Cremophor RH40, Etocas 40 и Croduret 60. Например, поверхностно-активное вещество может представлять собой Tween 80. Полимер может быть выбран из PVP K30, Pluronic F108, Pluronic F127 и Pluronic F68.

[0084] Согласно другому варианту осуществления состав в форме раствора содержит приблизительно от 1 мг/мл до 10 мг/мл активного соединения (I), до приблизительно 85% (об./об.) PEG, необязательно до приблизительно 20% (об./об.) PVP K30 и до приблизительно 50% (об./об.) Tween 80 или TPGS. Например, состав в форме раствора может содержать приблизительно от 1 мг/мл до 10 мг/мл активного соединения (I), приблизительно от 35 до 85% (об./об.) PEG, приблизительно от 0 до 20% PVP K30 и приблизительно от 2 до 50% (об./об.) Tween 80. Согласно другому примеру состав в форме раствора содержит приблизительно от 1 мг/мл до 10 мг/мл соединения (I), приблизительно от 50 до 85% (об./об.) PEG, приблизительно от 5 до 40% (об./об.) Tween 80. Например, состав в форме раствора может содержать приблизительно от 1 мг/мл до 10 мг/мл активного соединения (I), приблизительно 80% (об./об.) PEG 400 и 20% (об./об.) Tween 80. В таких случаях активное соединение (I) может быть солюбилизировано в указанном PEG 400 и указанном Tween 80.

[0085] Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к составу в форме раствора, содержащему приблизительно от 1 мг/мл до 10 мг/мл активного соединения (I), вместе с до приблизительно 80% (об./об.) полиэтиленгликоля (PEG) в качестве соразтворителя, необязательно до приблизительно 20% (об./об.) PVP K30 в качестве полимера и до приблизительно 20% (об./об.) Tween 80 или витамина E полиэтиленгликоль сукцината (TPGS) в качестве поверхностно-активного вещества.

[0086] Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к составу в форме раствора, содержащему приблизительно от 1 мг/мл до 10 мг/мл

активного соединения (I), вместе с приблизительно от 35 до 80% (об./об.) PEG, приблизительно от 0 до 20% PVP K30 и приблизительно от 2 до 50% (об./об.) Tween 80.

[0087] Предпочтительно настоящее изобретение относится к составу, содержащему приблизительно от 1 мг/мл до 10 мг/мл активного соединения (I), вместе с приблизительно от 35 до 80% (об./об.) PEG, приблизительно от 0 до 20% PVP K30 и приблизительно от 2 до 60% (об./об.) Tween 80. Более предпочтительно настоящее изобретение относится к составу, содержащему приблизительно от 1 мг/мл до 10 мг/мл активного соединения, вместе с приблизительно от 50 до 85% (об./об.) PEG, приблизительно от 5 до 40% Tween 80. Даже более предпочтительно настоящее изобретение относится к составу, содержащему приблизительно от 1 мг/мл до 10 мг/мл активного соединения, вместе с приблизительно 80% PEG, приблизительно 20% Tween 80.

[0088] Другие вспомогательные вещества, такие как наполнители и связующие фармацевтического качества, доступные в данной области техники, также могут быть включены в композицию, но необязательно. Составы необязательно могут также содержать фармацевтически приемлемый антиоксидант для стабилизации лекарственной формы. Примеры включают аскорбиновую кислоту, ВНА, ВНТ, пропилгаллат, витамин Е и тому подобное.

[0089] Для того, чтобы получить описанные выше композиции могут быть использованы различные средства получения, доступные специалисту в данной области техники. Предпочтительно соединение (I) растворяют при повышенной температуре в растворе смеси полиэтиленгликоля (PEG) и Tween 80 с использованием устройства и методик, доступных в данной области техники.

[0090] Жидкий состав согласно настоящему изобретению, описанный в настоящем документе согласно различным вариантам осуществления, может быть затем дополнительно адаптирован для перорального введения в дискретных единицах, таких как капсулы. Эти капсулы могут быть твердыми или мягкими. Например, для перорального введения в форме капсулы, описанные в настоящем документе композиции, содержащие активный лекарственный компонент, могут использоваться сами по себе или могут быть дополнительно объединены с пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерол, глицерин, вода, и тому подобное. Композиции согласно настоящему изобретению могут быть инкапсулированы в жидком или полутвердом виде.

[0091] Настоящее изобретение относится к способам ингибирования активности FXIa у пациента, предусматривающим введение пациенту терапевтически эффективного количества твердых и жидких составов согласно одному или нескольким вариантам

осуществления, описанным выше. Термин «терапевтически эффективное количество» означает общее количество активного компонента способа, которое достаточно для достижения пользы у пациента, т.е. симптоматического лечения или лечения, модифицирующего заболевание. При применении к отдельному активному ингредиенту, вводимому отдельно, термин относится только к этому ингредиенту. При применении к комбинации этот термин относится к комбинированным количествам активных ингредиентов, которые приводят к терапевтическому эффекту, независимо от того, вводятся ли они в комбинации, последовательно или одновременно.

[0092] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики тромбоэмболического осложнения, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества аморфной твердой дисперсии соединения (I), как описано в настоящем документе.

[0093] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики тромбоэмболического осложнения, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества состава в форме раствора соединения (I), как описано в настоящем документе.

[0094] Согласно некоторым вариантам осуществления тромбоэмболическое осложнение выбрано из нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома, фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда, проходящего ишемического приступа, инсульта, атеросклероза, окклюзионного заболевания периферических артерий, венозного тромбоза, тромбоза глубоких вен, тромбофлебита, артериальной эмболии, коронарного артериального тромбоза, церебрального артериального тромбоза, церебральной эмболии, почечной эмболии, легочной эмболии и тромбозов в результате медицинских имплантатов устройств или методик, при которых на кровь воздействует искусственная поверхность, что способствует тромбозу.

[0095] Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к i) способу лечения нарушений, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества состава аморфной твердой дисперсии, содержащего соединение (I), ii) применению аморфной твердой дисперсии соединения (I) для применения для лечения нарушения, или iii) применению состава аморфной твердой дисперсии соединения (I) для получения лекарственного средства для лечения нарушения, или iv) применению лекарственной формы солюбилизированного раствора соединения (I) для получения лекарственного средства для лечения нарушения, где указанное нарушение выбрано из нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома, фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда,

приходящего ишемического приступа, инсульта, атеросклероза, окклюзионного заболевания периферических артерий, венозного тромбоза, тромбоза глубоких вен, тромбоза флебитов, артериальной эмболии, коронарного артериального тромбоза, церебрального артериального тромбоза, церебральной эмболии, почечной эмболии, легочной эмболии и тромбозов в результате медицинских имплантатов, устройств или методик, при которых на кровь воздействует искусственная поверхность, что способствует тромбозу.

[0096] Настоящее изобретение также охватывает все комбинации альтернативных аспектов настоящего изобретения, раскрытых в настоящем документе. Понятно, что любой или все варианты осуществления настоящего изобретения можно использовать вместе с любым другим вариантом осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения. Кроме того, любые элементы варианта осуществления могут быть объединены с любыми или всеми другими элементами из любого из вариантов осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления.

[0097] Вышеприведенное описание является только иллюстративным и не должно пониматься как ограничивающее каким-либо образом объем или основные принципы настоящего изобретения. Действительно, различные модификации настоящего изобретения, в дополнение к тем, которые показаны и описаны в настоящем документе, станут очевидны специалистам в данной области техники из следующих примеров и предшествующего описания. Предполагается, что такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

Общие методики

Порошковая рентгеновская дифракция (PXRD)

[0098] Данные PXRD собирали с использованием порошкового рентгеновского дифрактометра Bruker D8 Advance в тета/тета-конфигурации, оснащенного детектором LynxEye™ в режиме PSD с открытием детектора 3°. Излучение представляло собой Cu K α (40 кВ, 40 мА). Рентгеновская оптика включала моторизованную щель расходимости 0,3°. Образец помещали в держатель с нулевым фоном с верхней загрузкой и вращали при 15 оборотах в минуту в ходе сбора данных. Данные по дифракции собирали в диапазоне 2 θ от 2 до 32° в режиме синхронно-связанного сканирования с размером шага 0,03° и временем счета 1 с/шаг.

[0099] Данные PXRD собирали с использованием порошкового рентгеновского дифрактометра Bruker D4 Endeavor, оснащенного детектором LynxEye™ в режиме PSD с

открытием детектора 3° . Излучение представляло собой Cu K α (40 кВ, 40 мА). Рентгеновская оптика включала щель расходимости $0,6^\circ$ и фильтр Ni-K β . Данные были собраны в геометрии отражательной способности с вращением образца, в диапазоне 2θ от 4 до 32° с размером шага $0,03^\circ$ и временем счета 1 с/шаг в непрерывном режиме.

Модулированная дифференциальная сканирующая калориметрия (mDSC)

[00100] TA INSTRUMENT® модель Q2000, Q1000 или 2920 использовали для получения данных mDSC. Образец размером приблизительно от 2 до 10 мг помещали в гофрированный алюминиевый тигель для измерения. Измерение проводили при скорости нагрева 2 или $2,5^\circ$ C/мин с амплитудой модуляции $0,32$ или $1,5^\circ$ C, применяемой каждые 60 секунд в среде азота при температуре от комнатной температуры до 300° C. График DSC получали с эндотермическими пиками, направленными вниз.

Ядерный магнитный резонанс в твердом состоянии (SSNMR)

[00101] Эксперименты ЯМР на ядрах углерода в твердом состоянии с кросс-поляризацией и вращением образца под магическим углом (CPMAS) проводили на устройстве Bruker AV III, работающем при частоте протонов 400,13 МГц. Твердые образцы вращали при 13 кГц в роторе ZrO $_2$ 4 мм. Время контакта составляло от 1,5 до 3 миллисекунд и линейно изменялось на протонном канале от 50 до 100% (A.E. Bennett et al, *J. Chem. Phys.*, 1995, 103, 6951), (G. Metz, X. Wu and S.O. Smith, *J. Magn. Reson. A.*, 1994, 110, 219-227). Релаксационная задержка поддерживалась на уровне $5 \times {}^1\text{H } T_1$ API (обычно 30 секунд). Разделение протонов применяли с использованием последовательности TRPM с импульсом 2,8 микросекунды (номинальная ширина полосы 90 кГц). Ширина спектральной кривой составляла 300 ppm с центром при 100 ppm. Было получено 2972 точки данных (с цифровым разрешением 20 Гц) с заполнением от нуля до 8192 перед аподизацией с уширением линии на 20 Гц. Обычно добавляли от 1024 до 4096 сигналов свободной индукции. Спектры были косвенно отнесены к ТМС с использованием 3-метилглутаровой кислоты (D. Varich, E. Gorman, M. Zell, and E. Munson, *Solid State Nuc. Mag. Res.*, 2006, 30, 125-129). Приблизительно 70 мг образца применяли для каждого эксперимента. Температуру устанавливали на 280К.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Получение аморфного соединения (I) посредством сушки замораживанием

[00102] 30 мг свободной формы соединения (I) растворяли в 2 мл смеси ацетонитрил-вода (9:1 об./об.). Полученный раствор замораживали с применением сухого льда и затем подвергали лиофилизации с применением сублимационной сушилки ModulyoD 5L от Thermo Scientific при -40°C в вакууме 2-6 мбар в течение 16 ч. Порошковая рентгенограмма (Фиг. 1) не показывает наблюдаемые пики кристаллической структуры, таким образом указывая на аморфное твердое вещество. Высушенную замораживанием аморфную форму соединения (I) также охарактеризовали посредством модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (mDSC) и показали на Фиг. 2.

Пример 2

Получение аморфного соединения (I) посредством распылительной сушки

[00103] Раствор свободной формы соединения (I) в ацетоне-воде (9:1 мас./мас.) с нагрузкой твердого вещества 1,6% (мас./мас.) подвергали распылительной сушке с применением Bend Lab Spray Dryer (Bend Research Inc.). Применяли следующие рабочие параметры и условия.

Атомизатор	Schlick 2.0
Давление атомизатора (пси)	125
Скорость потока газа (г/мин)	450
Скорость подачи (г/мин)	28
Температура на входе ($^{\circ}\text{C}$)	91
Температура на выходе ($^{\circ}\text{C}$)	42
Вторичная сушка	40°C , 15% RH, 20 ч

[00104] Порошковая рентгенограмма (Фиг. 3) не показывает наблюдаемые пики кристаллической структуры, что указывает на аморфное твердое вещество. Аморфную форму соединения (I), высушенную распылением, также охарактеризовали посредством модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (mDSC) и показали на Фиг. 4. Кроме того, ^{13}C спектры в твердом состоянии, как показано на Фиг. 5, для высушенной распылением аморфной формы получали в соответствии с методиками, описанными в Общей методике. Значения химического сдвига CPMAС формы приведены ниже:

№	ppm
1	175

№	ppm
2	160
3	156
4	151
5	135
6	123
7	114
8	54
9	39
10	29
11	19
12	13

Пример 3

Получение высушенной распылением дисперсии (SDD) аморфного соединения (I) с НРМСАС (соотношение 75:25% (мас./мас.))

[00105] Приблизительно 6% (мас./мас.) соединения (I) и 2% (мас./мас.) НРМСАС растворяли в приблизительно 92% (мас./мас.) смеси ацетон: вода при соотношении 9:1 (мас./мас.). Раствор нагревали до 50°C, а затем подвергали распылительной сушки с применением распылительной сушилки лабораторного масштаба с потенциалом скорости потока газа 150 кг/ч, установленной при следующих параметрах: скорость потока газа: 1850 г/мин, скорость подачи: 170 г/мин, давление подачи: 400 пси и температура на входе: 115°C. Продукт представлял собой порошок белого цвета с чистотой 97% согласно ВЭЖХ. Порошковая рентгенограмма PXRD показала гало-картину с отсутствием пиков кристаллической структуры (Фиг. 6), что указывает на то, что продукт является аморфным.

[00106] Состав демонстрирует хорошую стабильность в условиях повышенной влажности. Кристаллизации не наблюдалось, когда образцы высушенной распылением дисперсии подвергали воздействию высокой относительной влажности, например, SDD с 75%-ной нагрузкой лекарственного средства, подвергавшаяся различным условиям стабильности в течение до 12 месяцев, не проявляла признаков кристаллическости согласно PXRD (Таблица 1).

Таблица 1. Результаты PXRD по стабильности образцов SDD, содержащей 75% соединения (I) и HPMCAS

Условие	Момент времени	Результаты PXRD
начальное	начальный	Аморфное / пики кристаллической структуры не обнаружены
-20°C, закрыто	месяц 1	Аморфное / пики кристаллической структуры не обнаружены
5°C, закрыто	месяц 12	Аморфное / пики кристаллической структуры не обнаружены
25°C/60%RH, закрыто	месяц 12	Аморфное / пики кристаллической структуры не обнаружены
40°C/75%RH, закрыто	месяц 6	Аморфное / пики кристаллической структуры не обнаружены

[00107] Испытание на растворение *in vitro* проводили, чтобы продемонстрировать, что твердая аморфная дисперсия согласно Примеру 3 представляет собой форму соединения (I) с улучшенной растворимостью. Испытания на растворение в микроцентрифуге проводили в боксе с контролируемой температурой при 37°C. Взвешивали 1 мг образца в каждую из двух микроцентрифужных пробирок Sorenson, объемом 2,0 мл. Добавляли 1,8 мл 0,5% SIF в физиологическом растворе с фосфатным буфером (PBS) (pH 6,5) в каждую пробирку и запускали таймер. Встряхивали образцы в течение 1 минуты при Setting 8 на Fisher Vortex Genie 2. Центрифугировали образцы в течение 1 минуты при 13000 оборотах в минуту на микроцентрифуге IEC Micromax. Кода таймер регистрировал 4 минуты, экстрагировали 50 мкл супернатанта из каждой микроцентрифужной пробирки в сосуд для ВЭЖХ, содержащий 250 мкл разбавителя (ВЭЖХ-марка 95:5 THF:вода). Встряхивали смеси в течение 25 секунд. Повторяли стадии для следующих моментов времени: 10, 20, 40 и 90 минут, и снова через 20 часов.

[00108] Образцы анализировали посредством ВЭЖХ с применением способа, описанного ниже:

[00109] Разбавитель: 95:5 THF:вода

[00110] Объем впрыска образца: 5 мкл

[00111] Колонка: Agilent Zorbax RX C18, 3,5 мкм, 4,6x75 мм

[00112] Скорость потока: 1 мл/мин

[00113] Время прохода: 5 мин

[00114] Подвижная фаза: 55% 0,1%TFA в воде и 45% 0,1%TFA в ацетонитриле

[00115] Температура: 30°C

[00116] Сигнал длина волны/ширина полосы: 220 нм/4 нм

[00117] В качестве контроля оценивали только кристаллическое соединение

(I) с применением той же методики. Добавляли достаточное количество вещества, так чтобы концентрация соединения (I) составляла 1000 мкг/мл, если все лекарственное средство растворилось.

[00118] Концентрации соединения (I), полученные в этих образцах, применяли для определения концентрации соединения (I) при максимальном растворении в растворе в ходе первых девяноста минут тестирования (MDC₉₀), площади под кривой зависимости концентрации от времени в растворе в ходе первых девяноста минут (AUC₉₀). Результаты показаны в Таблице 2.

Таблица 2. Испытание на растворение в микроцентрифуге

Состав	Условие	C _{max90} (мкг/мл)	AUC ₉₀ (мкг/мл)
75% SDD:HPMCAS (начальное дозирование при 1000 мкг/мг)	Начальное	128	10710
75% SDD:HPMCAS (дозирование при 500 мкг/мг)	3 мо/5°C/закрыто	117	9830
75% SDD:HPMCAS (дозирование при 500 мкг/мг)	3 мо/25°C/60%RH открыто	113	9820
75% SDD:HPMCAS (дозирование при 500 мкг/мг)	3 мо/40°C/75%RH открыто	114	9710
75% SDD:HPMCAS (дозирование при 500 мкг/мг)	3 мо/40°C/75%RH закрыто	113	9790
Кристаллическое API		26	1810

[00119] Поведение SDD при растворении было устойчивым для всех композиций и не изменялось при воздействии стрессовых условий, например, SDD с 75–ной лекарственной нагрузкой, подвергаясь стрессу при различных условиях стабильности в течение 3 месяцев, не показала значительных изменений в измеренных значениях растворения.

Пример 4

Биодоступность состава SDD

[00120] При исследовании сравнения составов получали три типа составов: 1) 75% суспензия SDD, т.е. соединение (I): HPMCAS при 75:25 (мас./мас.%), 2) 50% суспензия SDD, т.е. соединение (I): HPMCAS при 50:50 (мас./мас.%), и 3) кристаллическая суспензия соединения (I). Четырем голодным или накормленным самцам собак (~ 10 кг) вводили дозу 100 мг/собака. Собак кормили 50 мл воды (натошак) или 50 мл пищевой добавки с высоким содержанием жира (Boost plus Coffeemate), и после введения дозы отбирали восемь образцов крови.

[00121] Фармакокинетические данные представлены в Таблице 3. C_{max} представляет собой максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме соединения (I), усредненную по числу собак, которым вводили дозу каждого состава. AUC_{0-24} представляет собой среднюю площадь под кривой концентрации соединения (I) в плазме в зависимости от времени.

[00122] Эти данные показывают, что высушенные распылением дисперсии соединения (I)/HPMCAS, при пероральном введении дозы собакам породы бигль, приводят к более высокому системному воздействию соединения (I), чем после введения дозы водной суспензии кристаллического соединения (I).

Таблица 3. Биодоступность состава SDD

Состав	Доза (мг)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{0-24} (нг.ч/мл)
75% суспензия SDD (натошак)	100	4773,39	37855,00
50% суспензия SDD (натошак)	100	5246,08	38194,65
75% суспензия SDD (после приема пищи)	100	7350,13	62905,26
Кристаллическая суспензия	100	64,41	441,35

Пример 5

Получение таблетки

[00123] Таблетку получали прессованием с компонентами, перечисленными в Таблице 4. Высушенный распылением компонент 75% соединения (I): НРМСАС и все внутригранулярные вспомогательные вещества пропускали через сито, затем смешивали в смесителе. Эту предварительную смесь прессовали в заготовки, измельчали и затем пропускали через сито. Все внегранулярные вспомогательные вещества пропускали через сито, добавляли к измельченным гранулам и затем смешивали в смесителе. Затем конечную смесь прессовали в таблетки с дозой 25 мг и 100 мг.

[00124] Таблетка 4. Получение таблетки SDD

Компонент	Количество	
	% (мас./мас.)	Количество на таблетку (доза 100 мг)
Внутригранулярные компоненты		
75% соединения (I):НРМСАС	26,66	133,3
Микрокристаллическая целлюлоза	33,54	167,7
Лактоза безводная DC	33,54	167,7
Кроскармеллоза натрия	2,5	12,5
Коллоидный диоксид кремния	0,50	2,50
Стеарат магния	0,25	1,25
Внутригранулярные компоненты в общем	97	485
Внегранулярные компоненты		
Кроскармеллоза натрия	2,5	12,5
Стеарат магния	0,5	2,5
В общем	100	500

Пример 6

Результаты по стабильности таблеток SDD соединения (I) с дозой 100 мг

[00125] Кроме того, составы таблеток были физически и химически стабильными при различных условиях хранения. Воздействие на образец высокой влажности (40 °C/75 % RH) показало значительное приращение влажности (~3-4 мас./мас.

%). Это подтверждено потерей в испытании на сушку (Таблица 5). Приращение влажности в основном происходило из-за вспомогательных веществ в составе.

[00126] Для образцов начального момента времени, относительно изначально указанного на этикетке, данные о растворении (таблица 6) показали высвобождение 90% лекарственного средства приблизительно через 30 минут. Кроме того, не было влияния условий хранения на растворение таблетированных составов как функции времени.

[00127] Физическую стабильность таблетки оценивали при различных условиях хранения. Таблетки с дозой 100 мг показали эффективность в диапазоне от 99,6% до 100,9% при условиях хранения до 4 недель и, следовательно, были стабильными во всех испытанных условиях стабильности как функция времени (Таблица 5).

Таблица 5. Результаты по стабильности таблетки SDD

Условие	Неделя	Однородность состава (%)	Эффективность (%)	PXRD
	Начальное	100,8± 0,3	100,8	Аморфное
5 °С, закрыто	2	-	100,0	Аморфное
25 °С/60% RH, закрыто			100,7	
40 °С/75% RH, закрыто			100,4	
40 °С/75% RH, закрыто			99,9	
50 °С, закрыто			100,0	
5 °С, закрыто	4	-	100,4	Аморфное
25 °С/60% RH, закрыто			100,6	
40 °С/75% RH, закрыто			100,5	
40 °С/75% RH, Открыто			100,9	
50 °С, закрыто			100,7	

Пример 7

Получение капсулы

[00128] Капсулу получали путем заполнения капсул с твердой оболочкой компонентами, перечисленными в Таблице 4. Высушенный распылением компонент 75% соединения (I): НРМСАС и все внутригранулярные и внегранулярные вспомогательные вещества пропускали через сито, затем смешивали в смесителе. Затем конечной смесью заполняли капсулы с твердой оболочкой, используя машину для заполнения капсул.

Пример 8

Результаты начального определения характеристик капсул SDD соединения (I) с дозой 100 мг

[00129] Для образцов в начальный момента времени капсулы с дозой 100 мг показали эффективность 98,9%, а относительно первоначально указанного на этикетке данные по растворению показали высвобождение лекарственного средства более чем 90% приблизительно через 30 минут (таблица 6). Исходное содержание воды составляло 2,6 мас./мас. Процент (%) измеряется потерями в испытании на сушку.

Таблица 6. Результаты по растворению капсулы SDD

Доза	Однородность состава (%)	Эффективность (%)	Растворение (%) через 30 мин (n=6)	Содержание воды (%)	PXRD
100 мг – начальная	97,5±2,6	98,9	95,3±2,2	2,6	Аморфное

Пример 9

Биодоступность солюбилизированного состава у собак

[00130] Было показано, что препарат в виде раствора, подходящий для прямого введения или введения в виде раствора, заполняемого в капсулу, обеспечивает желаемое воздействие, которое тесно связано с составами SDD, описанными выше (например, в виде лекарственных форм SDD в форме суспензии/таблетки/капсулы). Основываясь на данных по растворимости, состав на полностью водной основе не может достигнуть целевой концентрации, необходимой для поддержки клинической дозы. Состав API на основе соразтворителя в органическом носителе (например, полиэтиленгликоль 400 или этанол) в комбинации либо с комплексообразующим веществом (например,

циклодекстрин), либо с полимерами (например, PVP, сополимер PVP и винилацетата, Poloxamer 188), либо с поверхностно-активными веществами (*например*, TPGS, Tween 80). Конкретный вариант состава в виде солюбилизованного раствора получали при концентрации соединения (I) 5 мг/мл в среде PEG400/TPGS/вода. Препреклиническое перекрестное исследование на собаках (n=4) продемонстрировало высокую степень воздействия, которая была сопоставима с составами SDD, а также значительно превышала воздействие от кристаллического состава (Пример 4, таблица 3). Благоприятные фармакокинетические результаты для этих растворов и составов SDD (перечисленных ниже), которые вводили при дозе 25 мг (эквивалентная доза для человека ~ 75 мг), представлены в Таблицах 7 и 8.

[00131] Составы для лечения представляли собой следующие:

[00132] Суспензия SDD (доза 25 мг) - пентагастрин, предварительная обработка, собаки после приема пищи (n=4).

[00133] Таблетка SDD (доза 25 мг) - пентагастрин, предварительная обработка, собаки после приема пищи (n=4).

[00134] Солюбилизованный раствор (доза 25 мг) для введения в виде раствора или раствора в капсуле - пентагастрин, предварительная обработка, собаки после приема пищи (n=4).

[00135] Капсула SDD (доза 25 мг) - пентагастрин, предварительная обработка, собаки после приема пищи (n=4).

Таблица 7. Составы для лечения

Состав	Доза (мг)	Композиция
Суспензия SDD	25	1 мг/мл соединения (I), 75% SDD в воде
Таблетка SDD	25	SDD с лекарственной нагрузкой 20%, 25 мг (активная основа) – композиция для грануляции включает MCC, лактозу, смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, и средство для улучшения распадаемости
Солюбилизованный раствор	25	5 мг/мл соединения (I) в 70/20/10 PEG400/TPGS/вода
Капсула SDD	25	Гранулы той же таблетки SDD, заполненные в капсулу

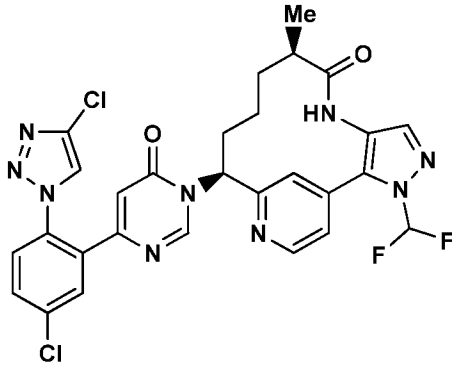
Таблица 8. Препарационно наблюдаемые фармакокинетические параметры у собак

	C_{max}	AUC_{inf}
	(нг/мл)	(нг*ч/л)
Лечение	Среднее (CV%)	Среднее (CV%)
суспензия SDD (лечение 1)	1276 (10)	8300 (24)
таблетка SDD (лечение 2)	823 (23)	5505 (26)
Солублизированный раствор (лечение 3)	1226 (23)	7234 (40)
капсула SDD (лечение 4)	1319 (32)	8708 (32)

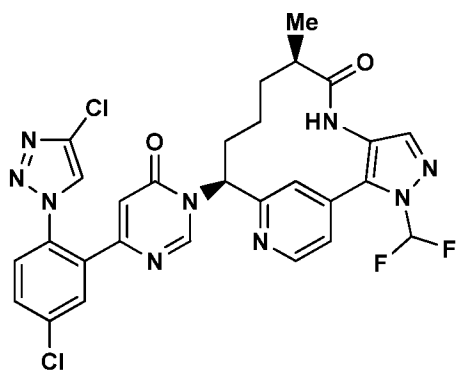
[00136] Хотя настоящее изобретение было подробно описано и со ссылкой на его конкретные варианты осуществления, специалисту в данной области техники очевидно, что в него могут быть внесены различные изменения и модификации, не выходящие за рамки его сущности и объема.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Аморфная форма соединения (I) формулы

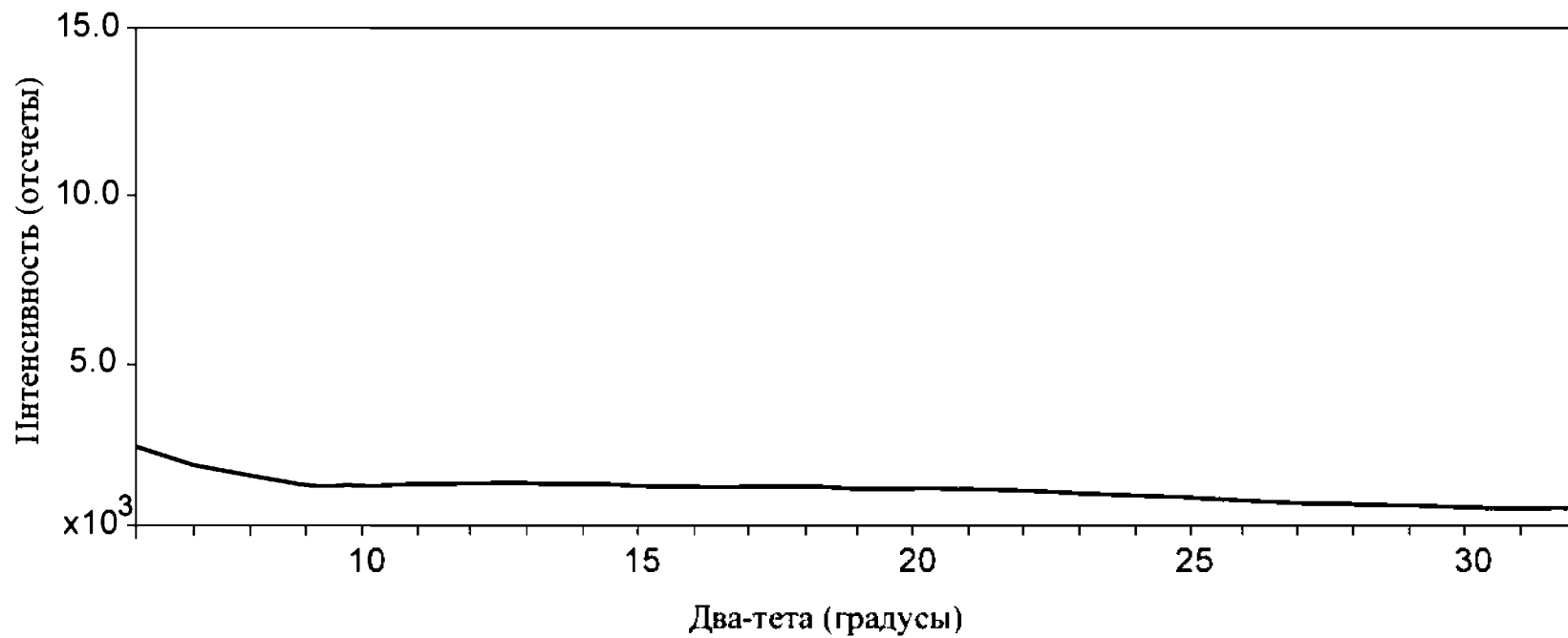


2. Аморфная форма по п. 1, полученная путем сушки замораживанием, распылительной сушки, испарения, лиофилизации или любой их комбинации.
3. Аморфная форма по п. 2, охарактеризованная посредством PXRD, как представлено на Фиг. 1.
4. Аморфная форма по п. 2, охарактеризованная посредством модулированной DSC, как представлено на Фиг. 2.
5. Аморфная форма по п. 2, охарактеризованная посредством PXRD, как представлено на Фиг. 3.
6. Аморфная форма по п. 2, охарактеризованная посредством модулированной DSC, как представлено на Фиг. 4.
7. Аморфная форма по п. 2, охарактеризованная посредством ЯМР в твердом состоянии, как представлено на Фиг. 5.
8. Способ получения аморфной твердой дисперсии соединения (I), причем способ предусматривает:
- (a) получение жидкого раствора, содержащего соединение (I), по меньшей мере один полимер и растворитель, и
- (b) распылительную сушку жидкого раствора с получением посредством этого аморфной твердой дисперсии.
9. Способ по п. 8, где жидкий раствор содержит по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетона, тетрагидрофурана, спирта, этилацетата, метилэфиркетона, дихлорметана и воды.
10. Способ по п. 8, где полимер выбран из группы, состоящей из PVP, сополимера PVP и винилацетата, HPMCAS и HPMS.
11. Аморфная твердая дисперсия, содержащая соединение (I) формулы

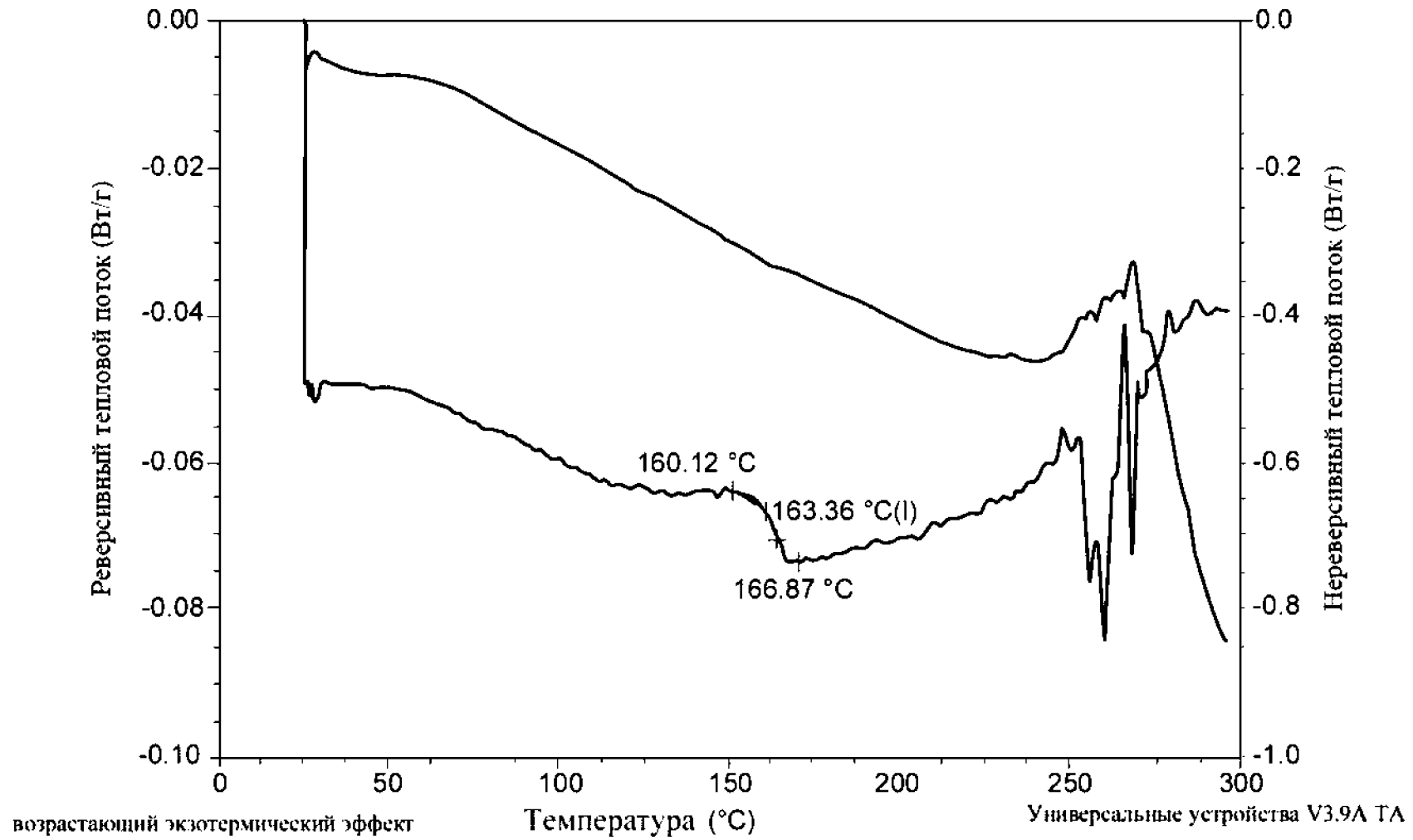


и полимер, где полимер выбран из группы, состоящей из PVP, НРМСАС и НРМС.

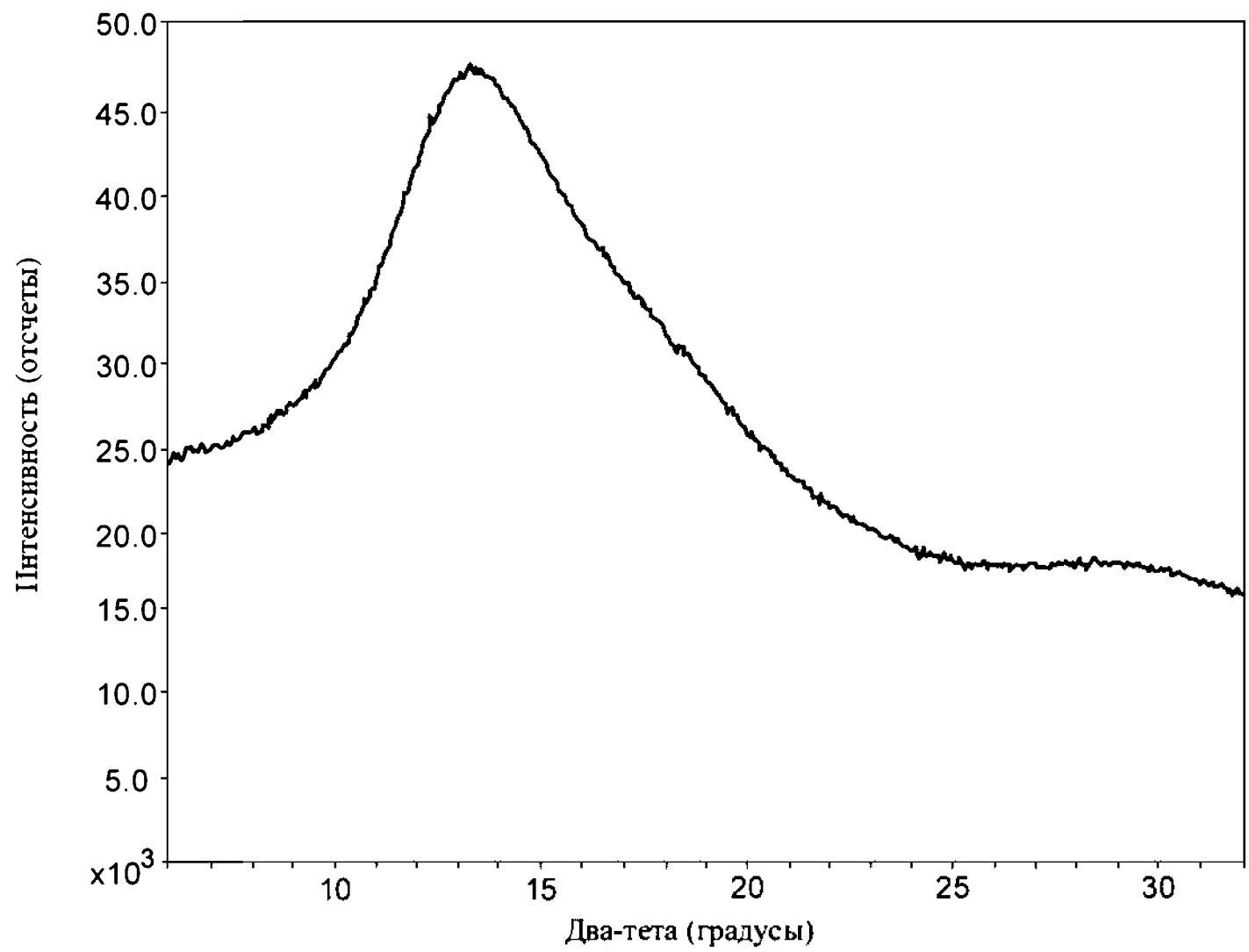
12. Дисперсия по п. 11, где полимер представляет собой НРМСАС.
13. Дисперсия по п. 11, где соотношение соединения (I) и полимера находится в интервале от приблизительно 99 до приблизительно 75% (мас./мас.) соединения (I) и от приблизительно 1 до приблизительно 25% (мас./мас.) полимера.
14. Дисперсия по п. 11, где соотношение соединения (I) и полимера находится в интервале от приблизительно 74 до приблизительно 50% (мас./мас.) соединения (I) и от приблизительно 26 до приблизительно 50% (мас./мас.) полимера.
15. Дисперсия по п. 11, где соотношение соединения (I) и полимера находится в интервале от приблизительно 49 до приблизительно 25% (мас./мас.) соединения (I) и от приблизительно 51 до приблизительно 75% (мас./мас.) полимера.
16. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество дисперсии по п. 11.
17. Фармацевтическая композиция по п. 16, где композиция находится в форме таблетки.
18. Фармацевтическая композиция по п. 16, где композиция находится в форме капсулы.
19. Фармацевтическая композиция по п. 16, где композиция находится в форме суспензии.
20. Фармацевтическая композиция по п. 17 или 18, где таблетка или капсула являются стабильными при хранении в течение по меньшей мере приблизительно 3 месяцев.



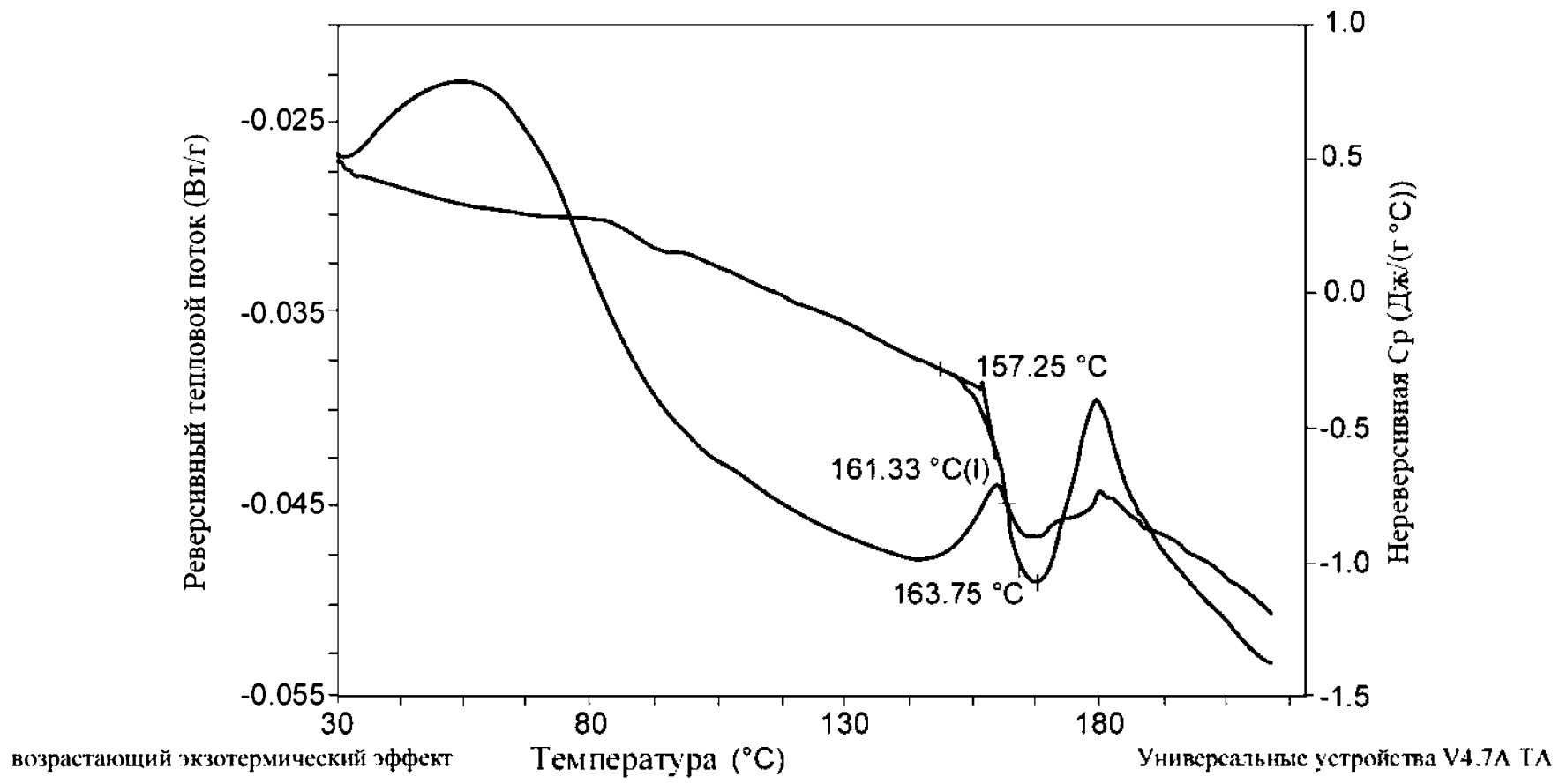
Фиг. I



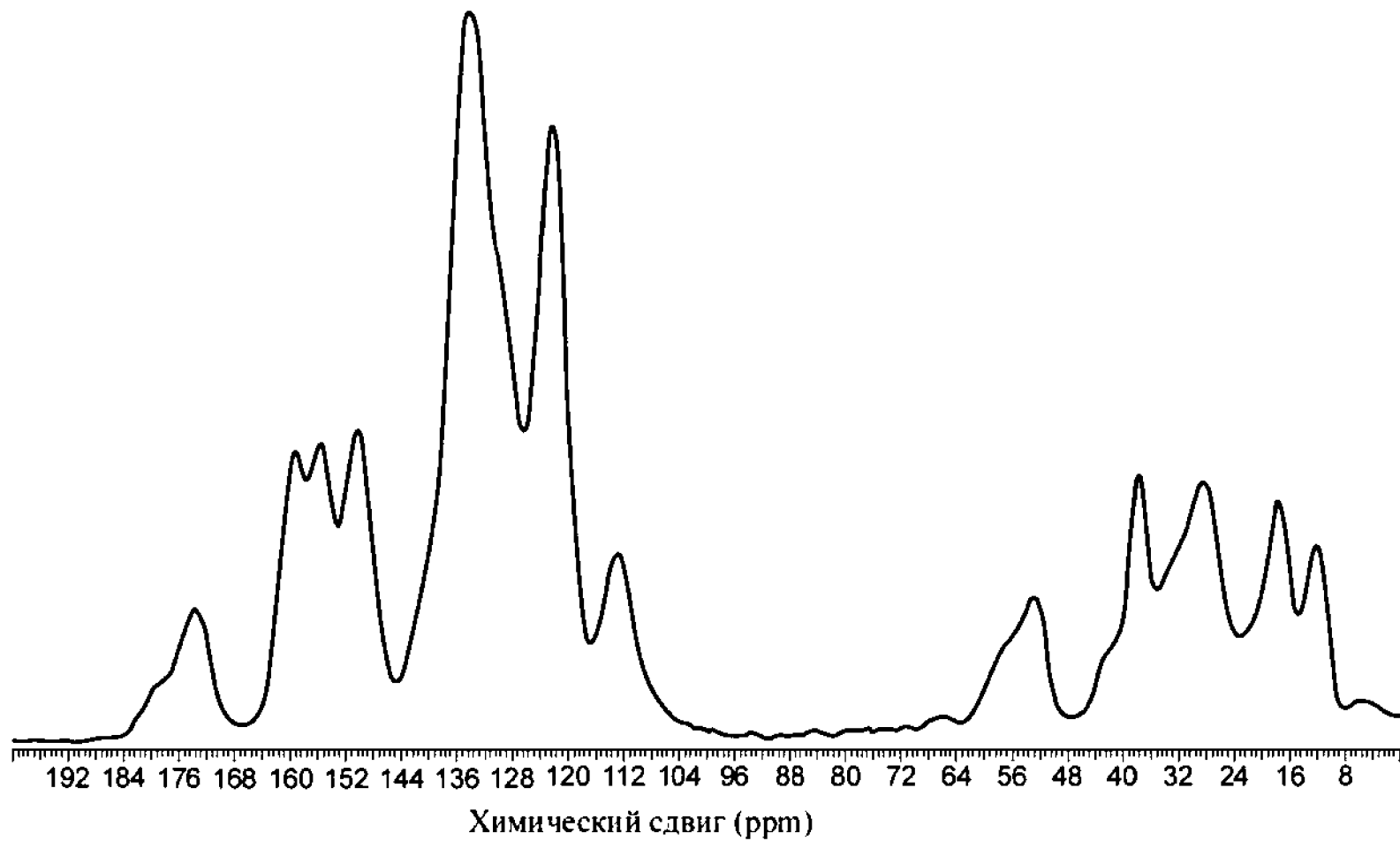
Фиг.2



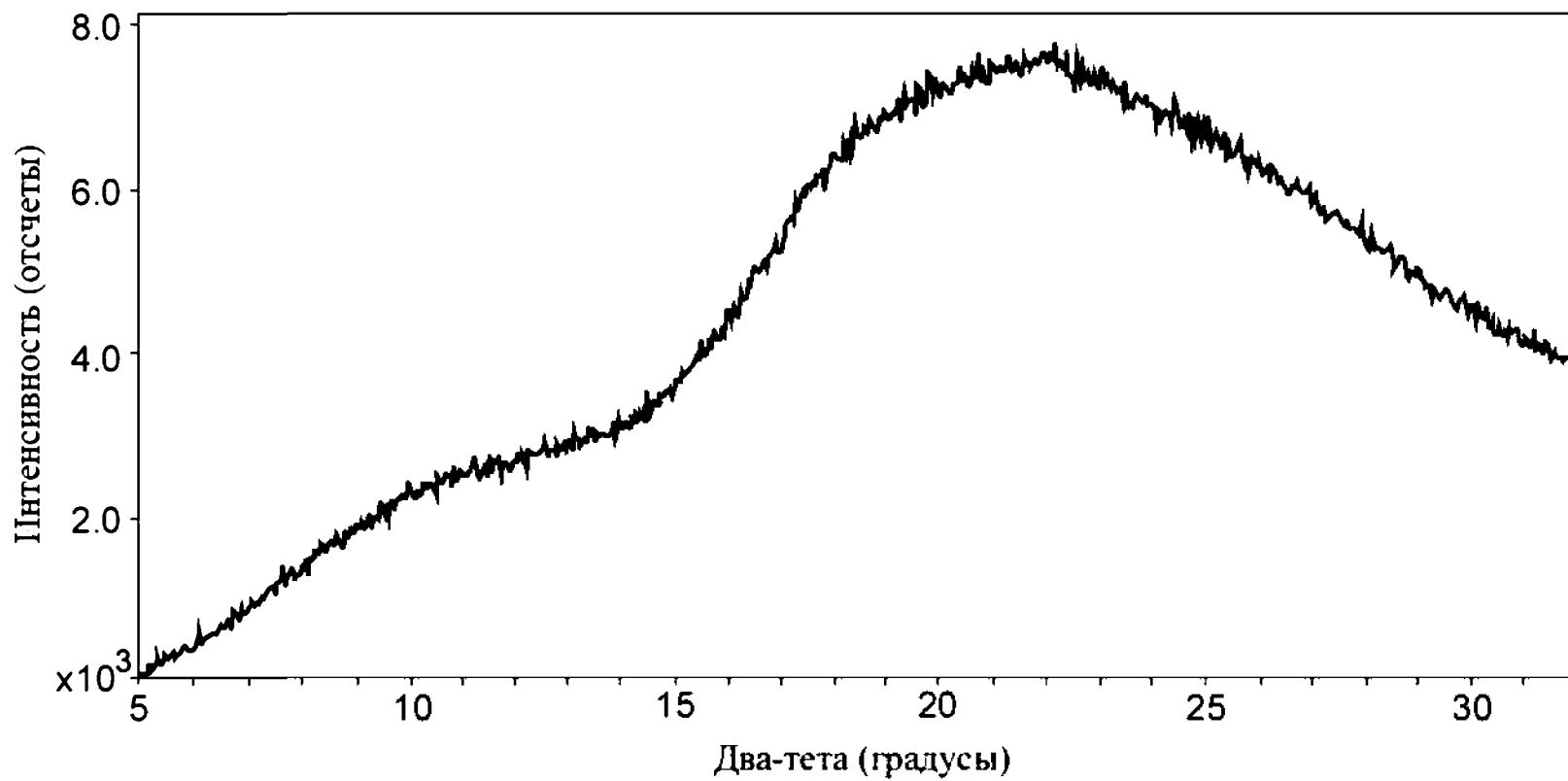
Фиг.3



Фиг.4



Фиг.5



Фиг.6