

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192787** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.08

(22) Дата подачи заявки
2020.04.10

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
C07D 237/22 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(54) ВЫСУШЕННЫЙ РАСПЫЛЕНИЕМ СОСТАВ ИНГИБИТОРА TRPC5 ПИРИДАЗИНОНА

(31) **62/832,632; 62/991,315**

(32) **2019.04.11; 2020.03.18**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/027673**

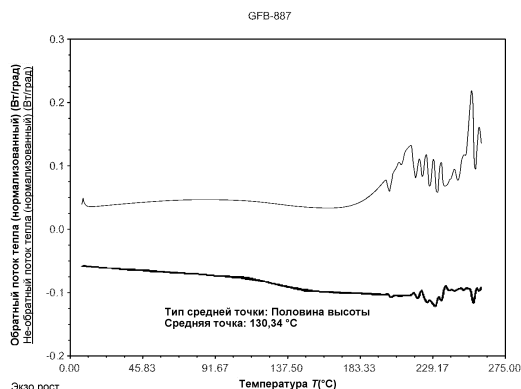
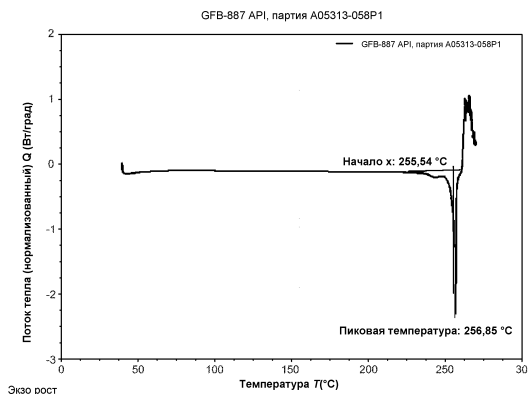
(87) **WO 2020/210626 2020.10.15**

(71) Заявитель:
ГОЛДФИНЧ БАЙО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Корсон Доналд Т. (US), Квонг
Элизабет Чу (CA), Стампфиг
Томас И., Смити Дэниел Т.,
Шлезингер Эрика Б. (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Раскрыты высушенные распылением составы 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-он, способы и композиции для их получения, и твердые лекарственные формы, содержащие их. Описанные в данном документе лекарственные формы полезны в способах лечения заболеваний почек или невропатий, связанных с заболеваниями или состояниями, и в способах лечения боли, беспокойства или депрессии.



202192787

A1

A1

202192787

**ВЫСУШЕННЫЙ РАСПЫЛЕНИЕМ СОСТАВ ИНГИБИТОРА TRPC5
ПИРИДАЗИНОНА**

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 62/832 632, поданной 11 апреля 2019 г.; и предварительной заявке США № 62/991 315, поданной 18 марта 2020 г.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Протеинурия представляет собой состояние, при котором чрезмерное количество белка в крови просачивается в мочу. Протеинурия может прогрессировать от потери 30 мг белка с мочой за 24-часовой период (так называемая микроальбуминурия) до > 300 мг/день (так называемая макроальбуминурия) до достижения уровней 3,5 грамма белка или более за 24 часовой период, или в 25 раз больше количества в норме. Протеинурия возникает при нарушении работы клубочков почек, в результате чего в организме накапливается жидкость (отек). Было показано, что длительная утечка белка приводит к почечной недостаточности. Заболевание нефротического синдрома (NS) составляет около 12% распространенных случаев терминальной почечной недостаточности при ежегодных расходах в Соединенных Штатах более 3 миллиардов долларов. У приблизительно 5 из каждых 100 000 детей ежегодно диагностируется NS, и 15 из каждых 100 000 детей сегодня живут с ним. У пациентов, которые положительно реагируют на лечение, частота рецидивов чрезвычайно высока. Девяносто % детей с нефротическим синдромом ответят на лечение, однако, по оценкам, у 75% возникнет рецидив. Существует потребность в более эффективных способах лечения или снижения риска развития заболевания почек, например, протеинурии.

Белки TRP-каналов млекопитающих образуют шесть трансмембранных катионопроницаемых каналов, которые могут быть сгруппированы в шесть подсемейств на основе гомологии аминокислотной последовательности (TRPC, TRPV, TRPM, TRPA, TRPP и TRPML). Недавние исследования TRP-каналов показывают, что они участвуют во многих фундаментальных клеточных функциях и, как полагают, играют важную роль в патофизиологии многих заболеваний. Многие TRP экспрессируются в почках в различных частях нефрона, и растущие данные свидетельствуют о том, что эти каналы участвуют в наследственных, а также приобретенных заболеваниях почек. TRPC6, TRPM6 и TRPP2 участвуют в наследственном фокально-сегментарном гломерулосклерозе (FSGS), гипомagneмизме с вторичной гипокальциемией (HSH) и поликистозной болезни почек (PKD) соответственно.

Неселективные Ca^{2+} -проницаемые каналы транзитного рецепторного потенциала (TRP) действуют как сенсоры, которые передают внеклеточные сигналы во внутриклеточную среду в различных клеточных процессах, включая ремоделирование актина и миграцию клеток (Greka et al., Nat Neurosci 6, 837-845, 2003; Ramsey et al., Annu

Rev Physiol 68, 619-647, 2006; Montell, Pflugers Arch 451, 19-28, 2005; Clapham, Nature 426, 517-524, 2003). Динамическая перестройка актинового цитоскелета зависит от пространственно-временного регулируемого Ca^{2+} притока (Zheng and Poo, Annu Rev Cell Dev Biol 23, 375-404, 2007); Brandman and Meyer, Science 322, 390-395, 2008); Collins and Meyer, Dev Cell 16, 160-161, 2009), а малые ГТФазы RhoA и Rac1 служат ключевыми модуляторами этих изменений (Etienne-Manneville and Hall, Nature 420, 629-635, 2002); Raftopoulou and Hall, Dev Biol 265, 23-32, 2004). RhoA индуцирует образование стрессовых волокон и очаговых адгезий, тогда как Rac1 опосредует образование ламеллиподий (Etienne-Manneville and Hall, Nature 420, 629-635, 2002). Канал транзиторного рецепторного потенциального катиона, подсемейство C, член 5 (TRPC5) действует совместно с TRPC6, регулируя приток Ca^{2+} , ремоделирование актина и подвижность клеток в подоцитах и фибробластах почек. TRPC5-опосредованный Ca^{2+} приток увеличивает активность Rac1, тогда как TRPC6-опосредованный приток Ca^{2+} способствует активности RhoA. Подавление генов каналов TRPC6 устраняет стрессовые волокна и уменьшает очаговые контакты, обеспечивая фенотип подвижных мигрирующих клеток. Напротив, подавление генов каналов TRPC5 спасает образование стрессовых волокон, обеспечивая фенотип сократительных клеток. Описанные в данном документе результаты раскрывают консервативный механизм передачи сигналов, посредством которого каналы TRPC5 и TRPC6 контролируют строго регулируемый баланс динамики цитоскелета посредством дифференциального связывания с Rac1 и RhoA.

Ca^{2+} -зависимое ремоделирование актинового цитоскелета является динамическим процессом, который управляет миграцией клеток (Wei et al., Nature 457, 901-905, 2009). RhoA и Rac1 действуют как переключатели, ответственные за перестройки цитоскелета в мигрирующих клетках (Etienne-Manneville and Hall, Nature 420, 629-635, 2002); Raftopoulou and Hall, Dev Biol 265, 23-32, 2004). Активация Rac1 опосредует фенотип подвижных клеток, тогда как активность RhoA способствует сократительному фенотипу (Etienne-Manneville and Hall, Nature 420, 629-635, 2002). Ca^{2+} играет центральную роль в регуляции малых ГТФаз (Aspenstrom et al., Biochem J 377, 327-337, 2004). Ограниченные в пространстве и времени мерцания Ca^{2+} обогащены около переднего края мигрирующих клеток (Wei et al., Nature 457, 901-905, 2009). Таким образом, микродомены Ca^{2+} присоединились к локальным всплескам активности Rac1 (Gardiner et al., Curr Biol 12, 2029-2034, 2002; Machacek et al., Nature 461, 99-103, 2009) как критические события на переднем крае. На сегодняшний день источники притока Ca^{2+} , ответственные за регуляцию ГТФазы, остаются в значительной степени неуловимыми. Каналы TRP (транзиторный рецепторный потенциал) генерируют ограниченные по времени и пространству Ca^{2+} сигналы, связанные с миграцией клеток в фибробластах и конусах роста нейронов. В частности, каналы TRPC5 являются известными регуляторами наведения конуса роста нейронов¹, и их активность в нейронах зависит от активности PI3K и Rac1 (Bezzarides et al., Nat Cell Biol 6, 709-720, 2004).

Подоциты представляют собой нейрональные клетки, которые происходят из

метанефрической мезенхимы почечного клубочка и необходимы для формирования фильтрационного аппарата почек (Somlo and Mundel, *Nat Genet.* 24, 333-335, 2000; Fukasawa et al., *J Am Soc Nephrol* 20, 1491-1503, 2009). Подоциты обладают тщательно продуманным репертуаром цитоскелетных адаптаций к сигналам окружающей среды (Somlo and Mundel, *Nat Genet* 24, 333-335, 2000; Garg et al., *Mol Cell Biol* 27, 8698-8712, 2007; Verma et al., *J Clin Invest* 116, 1346-1359, 2006; Verma et al., *J Biol Chem* 278, 20716-20723, 2003; Barletta et al., *J Biol Chem* 278, 19266-19271, 2003; Holzman et al., *Kidney Int* 56, 1481-1491, 1999; Ahola et al., *Am J Pathol* 155, 907-913, 1999; Tryggvason and Wartiovaara, *N Engl J Med* 354, 1387-1401, 2006; Schnabel and Farquhar, *J Cell Biol* 111, 1255-1263, 1990; Kurihara et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 89, 7075-7079, 1992). Ранние события повреждения подоцитов характеризуются нарушением регуляции актинового цитоскелета (Faul et al., *Trends Cell Biol* 17, 428-437, 2007; Takeda et al., *J Clin Invest* 108, 289-301, 2001; Asanuma et al., *Nat Cell Biol* 8, 485-491, 2006) and и гомеостаза Ca^{2+} (Hunt et al., *J Am Soc Nephrol* 16, 1593-1602, 2005; Faul et al., *Nat Med* 14, 931-938, 2008). Эти изменения связаны с началом протеинурии, потерей альбумина в мочевое пространство и, в конечном итоге, с почечной недостаточностью (Tryggvason and Wartiovaara, *N Engl J Med* 354, 1387-1401, 2006). Вазоактивный гормон ангиотензин II вызывает приток Ca^{2+} в подоциты, и длительное лечение приводит к потере стрессовых волокон (Hsu et al., *J Mol Med* 86, 1379-1394, 2008). Хотя существует признанная связь между притоком Ca^{2+} и реорганизацией цитоскелета, механизмы, с помощью которых подоциты воспринимают и трансдуцируют внеклеточные сигналы, которые модулируют форму и подвижность клеток, остаются неуловимыми. Мутации канала TRP Canonical 6 (TRPC6) были связаны с повреждением подоцитов (Winn et al., *Science* 308, 1801-1804, 2005; Reiser et al., *Nat Genet* 37, 739-744, 2005; Moller et al., *J Am Soc Nephrol* 18, 29-36, 2007; Hsu et al., *Biochim Biophys Acta* 1772, 928-936, 2007), но мало что известно о конкретных путях, которые регулируют этот процесс. Более того, TRPC6 имеет близкую гомологию с шестью другими членами семейства каналов TRPC (Ramsey et al., *Annu Rev Physiol* 68, 619-647, 2006; Clapham, *Nature* 426, 517-524, 2003). Каналы TRPC5 противодействуют активности канала TRPC6, чтобы контролировать строго регулируемый баланс динамики цитоскелета посредством дифференциального связывания с отдельными малыми ГТФазами.

Следовательно, существует потребность в дополнительных ингибиторах TRPC5.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Один способ по изобретению представляет собой композиции для производства высушенной распылением дисперсии, причем композиция содержит 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-он ("соединение 1"); растворитель и полимер; причем полимер растворяют в растворителе.

В одном аспекте признаком изобретения является способ производства высушенной распылением дисперсии, включающий этап высушивания распылением композиции по изобретению.

В одном аспекте признаком изобретения являются высушенные распылением дисперсии, содержащие 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-он; растворитель и полимер; причем полимер растворяют в растворителе.

В одном аспекте признаком изобретения являются твердые лекарственные формы, содержащие высушенную распылением дисперсию по изобретению и один или несколько из наполнителя, разрыхлителя, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и стабилизатора.

В одном аспекте признаком изобретения являются способы производства твердой лекарственной формы 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-она, включающие этапы:

а. смешивания описанной в данном документе высушенной распылением дисперсии с одним или несколькими из: первого наполнителя, первого разрыхлителя, первого смазывающего вещества, первого вещества, способствующего скольжению, и первого стабилизатора с образованием первой твердой смеси;

б. уплотнение и измельчение на ролике первой твердой смеси; и

с. необязательно смешивания уплотненной и измельченной на ролике первой твердой смеси с одним или несколькими из второго наполнителя, второго разрыхлителя, второго смазывающего вещества, второго вещества, способствующего скольжению, и второго стабилизатора с образованием второй твердой смеси; и

д. превращения первой или второй твердой смеси в твердую лекарственную форму 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-она.

В одном аспекте изобретение относится к способам лечения заболевания или нефропатии, связанных с заболеванием или состоянием, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, твердой лекарственной формы по изобретению.

В некоторых вариантах осуществления заболевание почек или нефропатия, связанная с заболеванием или состоянием, представляет собой фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), диабетическую нефропатию, синдром Альпорта, гипертоническую болезнь почек, нефротический синдром, стероид-резистентный нефротический синдром, липоидный нефроз, мембранозную нефропатию, идиопатическую мембранозную нефропатию, мембранопротрофиеративный гломерулонефрит (MPGN), MPGN, опосредованный иммунным комплексом, MPGN, опосредованный комплементом, волчаночный нефрит, постинфекционный гломерулонефрит, заболевание тонкой базальной мембраны, мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, амилоидоз (первичный), c1q-нефропатию, быстро прогрессирующий GN, синдром Гудпасчера, гломерулонефрит C3, гипертонический нефросклероз, IgA-нефропатию, IgG4-нефропатию, протеинурическое заболевание почек, микроальбуминурию, макроальбуминурию, заболевание почек, связанный с трансплантатом FSGS, нефротический синдром, связанный с трансплантатом, связанную с

трансплантатом протеинурию, узловой гломерулонефрит, заболевание NASR (пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными отложениями IgG), поликистоз почек, аутосомно-доминантный поликистоз почек (ADPKD) или нефропатию, связанную с ожирением, инсулинорезистентностью, диабетом II типа, преддиабетом, метаболическим синдромом, дислипидемией, легочной артериальной гипертензией, раком, холестатическим заболеванием печени, неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD), неалкогольным стеатогепатитом (NASH) или болезнью Фабри).

В одном аспекте изобретение относится к способам лечения боли, беспокойства или депрессии, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, твердой лекарственной формы по изобретению.

Способы эффективны для множества субъектов, включая млекопитающих, например людей и других животных, таких как лабораторные животные, например, мыши, крысы, кролики или обезьяны, или домашних и сельскохозяйственных животных, например кошек, собак, коз, овец, свиней, коров или лошадей. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

Изобретение предусматривает несколько преимуществ. Описанные в данном документе профилактические и терапевтические способы эффективны при лечении заболеваний почек, например протеинурии, и имеют минимальные побочные эффекты, если таковые имеются. Кроме того, описанные в данном документе способы эффективны для идентификации соединений, которые лечат или снижают риск развития заболевания почек, тревожного состояния, депрессии или рака.

Если не указано иное, все используемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое, как правило, подразумевается средним специалистом в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, можно использовать на практике или при тестировании данного изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие ссылки, упомянутые в данном документе, полностью включены в данный документ посредством ссылки. В случае конфликта данное описание, включая определения, является превалирующим. Кроме того, материалы, способы и примеры являются иллюстративными и не носят ограничительного характера.

Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения станут очевидны из описания и из формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1А показана термограмма кристаллической формы Н соединения 1 в виде свободного основания.

На фиг. 1В показана термограмма аморфного соединения 1.

На фиг. 2 представлена дифрактограмма XRPD кристаллической формы Н соединения 1 в виде свободного основания.

На фиг. 3 представлена SEM-микрофотография кристаллической формы Н

соединения 1 в виде свободного основания при 5000-кратном увеличении.

На фиг. 4 показаны дифрактограммы XRPD возможных дисперсий соединения 1.

На фиг. 5A показана термограмма MDSC, показывающая T_g аморфных 25% дисперсий соединения 1 в HPMCAS-M.

На фиг. 5B показана термограмма MDSC, показывающая T_g аморфных 25% дисперсий соединения 1 в HPMCAS-L.

На фиг. 6 показан тест на растворение без погружения 0,1 н. HCl/FaSSIF для возможного SDI соединения 1 по сравнению с чистым кристаллическим соединением 1.

На фиг. 7 показана динамическая сорбция паров SDI соединения 1.

На фиг. 8 показаны дифрактограммы XRPD возможности повторного распыления соединения 1.

На фиг. 9 показана дифрактограмма XRPD старых SDI после 2 недель стабильности. SDI в закрытом состоянии, по-видимому, оставались аморфными при 40°C/75% RH и 50°C/75% RH.

На фиг. 10 показаны дифрактограммы XRPD старых SDI после 2 недель стабильности. SDI в открытом состоянии показывают рост кристаллов при 40°C/75% RH и 50°C/75% RH.

На фиг. 11 показаны дифрактограммы XRPD старых SDI после 4 недель стабильности (закрытые условия).

На фиг. 12 показаны дифрактограммы XRPD старых SDI после 4 недель стабильности (открытые условия).

На фиг. 13 показан Сертификат тестирования (CoT) для 25:75 соединения 1: Сертификат тестирования HPMCAS-M SDI, партия: D-17-078.

На фиг. 14A-14G показаны время удерживания и относительные высоты пиков примесей после того, как распыляемый раствор соединения 1 выдерживали в течение различного времени при 40°C.

На фиг. 15A показано содержание основного вещества и сопутствующие вещества влажного SDI соединения 1 при хранении до 15 дней при комнатной температуре.

На фиг. 15B показана хроматограмма стабильности SDI во влажном состоянии соединения 1 через 15 дней при комнатной температуре.

На фиг. 16 представлена дифрактограмма стабильности SDI во влажном состоянии соединения 1 через 15 дней при комнатной температуре.

На фиг. 17 показаны SEM-изображения $t=0$ (верхний ряд) и $t=15$ дней (нижний ряд) влажного SDI соединения 1, выдержанного при комнатной температуре.

Фиг. 18. Блок-схема процесса изготовления таблеток-прототипов соединения 1.

Фиг. 19. Профили таблетуемости, сдавливаемости, прессуемости и распадаемости для таблеток-прототипов соединения 1 по 50 мг.

Фиг. 20. Растворение без погружения 50 мг таблеток-прототипов соединения 1, содержащих лактозу и Ac-Di-Sol, через 4 недели увеличенной стабильности.

Фиг. 21. Растворение без погружения 50 мг таблеток-прототипов соединения 1,

содержащих маннит и Ac-Di-Sol, через 4 недели увеличенной стабильности.

Фиг. 22. Профили таблетированности, сдвливаемости, прессуемости и распаваемости для таблеток демонстрационной партии 20 и 100 мг соединения 1 по сравнению с прототипом таблетки соединения 1 на 50 мг.

Фиг. 23. Растворение таблеток соединения 1, 100 мг, сжатых при 200 МПа.

Фиг. 24. Растворение таблеток соединения 1, 100 мг, сжатых при 250 МПа.

Фиг. 25. Растворение таблеток соединения 1, 100 мг; наложение всех сил сдвливаемости таблетки для оценки устойчивости состава.

Фиг. 26. Профили хрупкости. Демонстрационные партии таблеток по 20 и 100 мг соединения 1.

Фиг. 27. Таблетированность таблеток демонстрационной партии 20 мг соединения 1.

Фиг. 28. Скорость деформации таблеток демонстрационной партии 20 мг соединения 1. Состав, по-видимому, не чувствителен к скорости деформации.

Фиг. 29. Изображение таблеток демонстрационной партии 20 и 100 мг соединения 1, на которых видна крапчатость.

Фиг. 30. Распределение веса таблеток демонстрационной партии соединения 1 по 20 и 100 мг. Использовался составной образец из 50 таблеток.

На фиг. 31 показан чертеж оснастки для таблеток SRC 0,3125 дюйма в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения.

На фиг. 32 показан чертеж овальной оснастки для таблеток 0,3543 дюйма x 0,6890 дюйма в соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения.

На фиг. 33 показан Сертификат испытаний на партию таблеток соединения 1 по 20 мг.

На фиг. 34 показан Сертификат испытаний на партию таблеток соединения 1 по 100 мг.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Как используется в данном документе, терапевтический агент, который «предупреждает» или «снижает риск развития» заболевания, расстройства или патологического состояния, относится к соединению, которое в статистической выборке приводит к снижению случаев возникновения заболевания, расстройства или патологического состояния в обработанном образце относительно необработанного контрольного образца, или задерживает возникновение, или снижает тяжесть одного или более симптомов расстройства или патологического состояния относительно необработанного контрольного образца.

Термин «лечение» включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин «профилактическое или терапевтическое» лечение признан в данной области техники и включает введение хозяину одной или более рассматриваемых композиций. Если его проводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-хозяина), тогда лечение является профилактическим (т.е. оно защищает хозяина от развития нежелательного

состояния), тогда как если его проводят после проявления нежелательного состояния лечение является терапевтическим (т.е. оно предназначено для уменьшения, улучшения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

Фразы «совместное введение» или «вводимые совместно» относятся к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений таким образом, что второе соединение вводят в то время, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще действует в организме (*например*, два соединения являются одновременно эффективными у субъекта, что может включать синергетическое действие двух соединений). Например, различные терапевтические соединения могут вводиться либо в одной и той же композиции, либо в отдельных композициях, одновременно или последовательно. В определенных вариантах осуществления различные терапевтические соединения и конъюгаты могут вводиться в течение одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или недели после введения другого. Таким образом, субъект, который получает такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия различных терапевтических соединений.

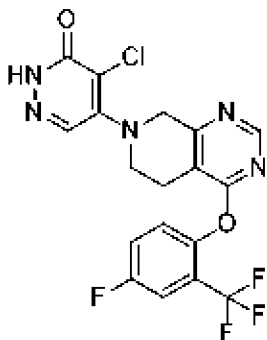
Термин «пролекарство» предназначен для охвата соединений, которые в физиологических условиях превращаются в терапевтически активные агенты по настоящему изобретению. Общий способ получения пролекарства заключается во включении одного или более выбранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях, высвобождая желаемую молекулу. В других вариантах осуществления пролекарство превращается под действием ферментативной активности животного-хозяина. Например, сложные эфиры или карбонаты (*например*, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот) являются предпочтительными пролекарствами по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления некоторые или все соединения по настоящему изобретению в составе, представленном выше, могут быть заменены соответствующим подходящим пролекарством, *например*, в котором гидроксил в исходном соединении представлен в виде сложного эфира, или карбонат или карбоновая кислота, присутствующие в исходном соединении, представлены в виде сложного эфира.

«Эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для достижения положительных или желаемых результатов. Например, терапевтическое количество представляет собой такое количество, которое обеспечивает желаемый терапевтический эффект. Это количество может быть таким же или отличаться от профилактически эффективного количества, которое является количеством, необходимым для предотвращения появления заболевания или симптомов заболевания. Эффективное количество можно вводить за одно или несколько введений, применений или дозировок. Терапевтически эффективное количество композиции зависит от выбранной композиции. Композиции можно вводить от одного или нескольких раз в день до одного или нескольких раз в неделю; в том числе 1 раз в два дня. Квалифицированный специалист

поймет, что определенные факторы могут влиять на дозировку и время, необходимые для эффективного лечения субъекта, включая, но не ограничиваясь, тяжесть заболевания или нарушения, предыдущее лечение, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта и другие присутствующие заболевания. Более того, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством описанных в данном документе композиций может включать одно лечение или серию курсов лечения.

Соединения по настоящему изобретению

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-он (также известное как соединение 1), или его фармацевтически приемлемая соль.



В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтические композиции

Композиции и способы по настоящему изобретению могут применяться для лечения субъекта, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее, такое как человек, или млекопитающее, не являющееся человеком. При введении субъекту, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологически забуференный солевой раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или инъекционные органические сложные эфиры. В предпочтительном варианте осуществления, если такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности для инвазивных путей введения (т. е. таких путей, как инъекция или имплантация, которые не подразумевают перенос или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор является апирогенным или практически апирогенным. Эксципиенты могут быть выбраны, например, для осуществления замедленного высвобождения агента или для избирательного нацеливания на одну или более клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может

находиться в виде единичной дозированной формы, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофилят для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция и т. п. Композиция также может присутствовать в системе трансдермальной доставки, например, кожном пластыре. Композиция также может присутствовать в растворе, подходящем для местного применения, таком как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые средства, которые действуют, например, для стабилизации, увеличения растворимости или увеличения абсорбции соединения, такого как соединение по настоящему изобретению. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или эксципиенты. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция могут быть самоэмульгирующей системой доставки лекарств или системой лекарственной доставки с самопроизвольным формированием микроэмульсии. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, которая может включать в себя, например, соединение по изобретению. Например, липосомы, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно просты в изготовлении и применении.

Фраза «фармацевтически приемлемый» применяется в данном документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках рационального медицинского решения, являются подходящими для применения в контакте с тканями субъекта без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно разумному соотношению пользы/риска.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» используется в данном документе для обозначения соли присоединения кислоты или соли присоединения основания, которая подходит для лечения пациентов или совместима с ним.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» означает любую нетоксичную органическую или неорганическую соль раскрытых соединений. Иллюстративные неорганические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают соляную, бромистоводородную, серную и фосфорную кислоты, а также соли металлов, такие как моногидроортофосфат натрия и гидросульфат калия. Иллюстративные органические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают в себя моно-, ди- и трикарбоновые кислоты, такие как гликолевая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, глутаровая, фумаровая, яблочная, винная, изовинная, лимонная, аскорбиновая, малеиновая, бензойная,

фенилуксусная, коричная, салициловая и сульфосалициловая кислоты, а также сульфоновые кислоты, такие как п-толуолсульфоновая и метансульфоновая кислоты. Могут быть образованы моно- или дикислотные соли, и такие соли могут существовать в гидратированной, сольватированной или практически безводной форме. Как правило, соли присоединения кислоты соединений, раскрытых в данном документе, более растворимы в воде и различных гидрофильных органических растворителях и обычно демонстрируют более высокие температуры плавления по сравнению с их формами свободного основания. Выбор подходящей соли будет известен специалисту в данной области техники. Другие фармацевтически неприемлемые соли, например, оксалаты, могут быть использованы, например, для выделения соединений, раскрытых в данном документе, для лабораторного применения или для последующего превращения в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

Термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения основания», как он используется в данном документе, означает любую нетоксичную соль присоединения органического или неорганического основания любых кислотных соединений, раскрытых в данном документе. Иллюстративные неорганические основания, которые образуют подходящие соли, включают гидроксид лития, натрия, калия, кальция, магния или бария. Иллюстративные органические основания, которые образуют подходящие соли, включают алифатические, алициклические или ароматические органические амины, такие как метиламин, триметиламин и пиколлин или аммиак. Выбор подходящей соли будет известен специалисту в данной области техники.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель» в контексте данного документа означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами состава и не причиняет вреда субъекту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозитория; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновая кислота; (16) апирогенная вода; (17) изотонический физиологический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; (21) поверхностно-активные вещества и вспомогательные поверхностно-активные вещества,

такие как витамин E TPGS, Solutol® HS 15 и различные полиэтиленгликоли; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из ряда способов введения, включая, например, пероральное введение (например, капли, как в водных или неводных растворах или суспензиях, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анально, ректально или вагинально (например, в виде пессария, крема или пены); парентерально (включая внутримышечно, внутривенно, подкожно или интратекально, как, например, стерильный раствор или суспензию); назально; внутрибрюшинно; подкожно; трансдермально (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу) и местно (например, в виде крема, мази или спрея, нанесенных на кожу, или в виде глазных капель). Соединение также может быть составлено для ингаляции. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробности подходящих путей введения и подходящих для них композиций можно найти, например, в патентах США №№ 6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 и 4,172,896 (все включены посредством ссылки), а также в цитированных в них патентах.

Составы могут быть удобно представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от субъекта, которого лечат, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, обычно будет таким количеством соединения, которое оказывает терапевтический эффект. Обычно из ста процентов это количество будет составлять от около 1 до около девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от около 5 до около 70 процентов, наиболее предпочтительно от около 10 до около 30 процентов.

Способы приготовления данных составов или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение по настоящему изобретению, с носителем и необязательно одним или более дополнительных ингредиентов. Обычно составы получают путем равномерного и тщательного объединения соединения по настоящему изобретению с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или ими обоими, а затем, при необходимости, формованием продукта.

Составы по изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул (включая вскрываемые капсулы, желатиновые капсулы и капсулы НРМС), крахмальных капсул, пилюль, таблеток, леденцов (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), лиофильных препаратов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости,

или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и гуммиарабик) и/или в виде средств для полоскания рта и тому подобного, каждая из которых содержит заранее определенное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

Для приготовления твердых дозированных форм для перорального введения (капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. п.) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или любым из следующего: (1) наполнители или добавки, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связывающие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, желатин, поливинилпирролидон и крахмал; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты, микрокристаллическая целлюлоза, кросповидон, карбоксиметилцеллюлоза натрия и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение средства, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие средства, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, компритол и их смеси; (10) комплексообразующие средства, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные средства. Твердые композиции подобного типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие эксципиенты, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

Таблетку можно получать путем прессования или формовки, необязательно, с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего (например, гидроксипропилцеллюлозы, повидона или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмалгликолята или поперечно-сшитой натрия карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного вещества или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящем аппарате смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы),

пилюли и гранулы, могут быть необязательно с насечкой или приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как покрытия для маскировки вкуса, кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтики. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение в ней активного ингредиента с применением, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях, чтобы обеспечить желаемый профиль высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Они могут быть стерилизованы, например, фильтрованием через задерживающий бактерии фильтр или включением стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворить в стерильной воде или в некоторой другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед использованием. Такие композиции также могут, необязательно, содержать замутнители и могут представлять собой композиции, которые высвобождают активный(е) ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры инкапсулирующих составов, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может находиться в микроинкапсулированной форме, в случае необходимости, с одним или более вышеописанными эксципиентами.

Жидкие лекарственные формы, пригодные для перорального введения, включают в себя фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофильные препараты для разведения, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот с сорбитаном, витамин Е TPGS (D- α -токоферилполиэтиленгликольсукцинат), Solutol® HS 15 (макрогол-(15)-гидроксистеарат, полиэтиленгликоль-(15)-гидроксистеарат, полиоксиэтилированная 12-гидроксистеариновая кислота) и их смеси.

Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать в себя адъюванты, такие как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, метгидроксид алюминия, бентонит, агар-агар, трагакант, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилкулоза натрия, повидон и их смеси. Суспензии могут также содержать поверхностно-активные вещества и смачивающие агенты, такие как этоксилированные изостеариловые спирты,

полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана.

Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть приготовлен путем смешивания одного или более активных соединений с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, растают в ректальной или вагинальной полости с высвобождением активного соединения.

Составы фармацевтических композиций для введения в полость рта могут быть представлены в виде жидкости для полоскания рта или перорального спрея, или пероральной мази.

В качестве альтернативы или дополнительно композиции могут быть составлены для доставки через катетер, стент, проволоку или другое внутрисветное устройство. Доставка через такие устройства может быть, в частности, применима для доставки в мочевой пузырь, мочеиспускательный канал, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Составы, которые подходят для вагинального введения, также включают формы в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спрея, содержащие носители, являющиеся известными в данной области техники.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, аэрозоли, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть необходимыми.

Мази, пасты, кремы и гели в дополнение к активному соединению могут содержать эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи в дополнение к активному соединению могут содержать эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смесь этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглероды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, обеспечивающее контролируемую доставку соединения по настоящему изобретению в организм. Такие дозированные формы можно готовить путем растворения или диспергирования активного соединения в подходящей среде. Также можно использовать усилители всасывания для улучшения прохождения соединения через кожу. Скорость такого потока может контролироваться либо предоставлением регулирующей скорости мембраны, либо диспергированием соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и тому подобное также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения. Типичные офтальмологические составы описаны в публикациях США 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074; и патенте США № 6583124, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки. Если желательно, жидкие офтальмологические составы имеют свойства, подобные свойствам слезных жидкостей, внутриглазной жидкости или жидкой части стекловидного тела, или совместимы с такими жидкостями. Предпочтительным путем введения является местное введение (например, местное введение, такое как глазные капли, или введение через имплант).

Фразы «парентеральное введение» и «введенный парентерально», используемые в данном документе, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более активных соединений в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть разведены в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические агенты, растворимые вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующими или загущающими агентами.

Примеры пригодных водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и пригодные для инъекций органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Необходимую текучесть можно обеспечить, например, за счет использования покрывающих материалов, таких как лецитин, за счет поддержания заданного размера частиц в случае дисперсий, а также за счет применения поверхностно-активных веществ.

Эти композиции также могут содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предотвращение воздействия микроорганизмов можно обеспечить путем включения различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т. п. Дополнительно может быть желательным включение в композиции агентов для поддержания изотоничности, таких как сахара, натрия хлорид и т. п. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной

фармацевтической формы можно обеспечить путем включения агентов, которые замедляют всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях, чтобы продлить действие лекарственного препарата, желательно замедлить всасывание лекарственного препарата при подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно осуществить путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Тогда скорость всасывания лекарственного препарата зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В альтернативном варианте замедление всасывания парентерально вводимой лекарственной формы осуществляют путем растворения или суспендирования лекарственного препарата в масляном носителе.

Инъекционные депо-формы готовят путем формирования микрокапсулированных матриц заявленных соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного препарата и полимера, а также природы конкретного применяемого полимера, можно контролировать скорость высвобождения лекарственного препарата. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Депо-инъекционные составы также готовят путем заключения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Для использования в способах этого изобретения активные соединения могут быть даны сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от около 0,1 до приблизительно 99,5% (более предпочтительно от приблизительно 0,5 до приблизительно 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения могут также обеспечиваться перезаряжаемыми или биоразлагаемыми устройствами. В последние годы были разработаны и испытаны *in vivo* различные полимерные устройства с медленным высвобождением для контролируемой доставки лекарств, включая белковые биофармацевтические препараты. Различные биосовместимые полимеры (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, могут быть использованы для формирования имплантата для замедленного высвобождения соединения в конкретном целевом месте.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно варьировать, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без токсического эффекта для пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения или комбинации соединений или их сложного эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость выведения конкретного применяемого соединения(-ий), продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, применяемые в комбинации с

применяемыми конкретным соединением(-ями), возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующая история болезни пациента, которого лечат, и подобные факторы, хорошо известные в данной области медицины.

Врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области техники, может легко определять и назначать терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начинать прием доз фармацевтической композиции или соединения с уровней ниже, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается концентрация соединения, которая является достаточной для достижения необходимого терапевтического эффекта. Обычно считается, что эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от веса, пола, возраста и истории болезни субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать, помимо прочего, тяжесть состояния субъекта, расстройство, которое лечат, стабильность соединения и, если желательно, другой тип терапевтического средства, вводимого с соединением по настоящему изобретению. Большая общая доза может быть доставлена путем многократного введения агента. Способы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области техники (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, включенный в данный документ посредством ссылки).

В общем случае приемлемая суточная доза активного соединения, используемого в композициях и способах по изобретению, будет представлять собой такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для достижения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза в общем случае будет зависеть от факторов, описанных выше.

При необходимости эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более поддоз, вводимых отдельно через соответствующие интервалы в течение суток, необязательно, в однократных дозированных формах. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение может вводиться два или три раза в день. В определенных вариантах осуществления активное соединение будет вводиться один раз в сутки.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или совместно с терапевтическим средством другого типа. Используемое в данном документе выражение «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений таким образом, что второе соединение вводят в то время, как ранее введенное терапевтическое соединение все еще действует в организме (*например*, два соединения являются одновременно эффективными у субъекта, что может включать синергетическое действие двух соединений). Например, различные терапевтические соединения могут

вводиться либо в одной и той же композиции, либо в отдельных композициях, одновременно или последовательно. В определенных вариантах осуществления различные терапевтические соединения и конъюгаты могут вводиться в течение одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или недели после введения другого. Таким образом, субъект, который получает такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия различных терапевтических соединений.

В некоторых вариантах осуществления совместное введение соединений по настоящему изобретению с одним или более дополнительными терапевтическими средствами обеспечивает улучшенную эффективность по сравнению с каждым отдельным введением соединения по настоящему изобретению или одного или более терапевтических средств. В некоторых таких вариантах осуществления совместное введение обеспечивает аддитивный эффект, причем аддитивный эффект относится к сумме каждого из эффектов отдельного введения соединения по настоящему изобретению и одного или более дополнительных терапевтических агентов.

В композициях также могут присутствовать увлажняющие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, разделительные агенты, покрытия, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают в себя: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т. п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т. п.; и (3) металлохелатирующие средства, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т. п.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой высушенную распылением дисперсию.

В некоторых вариантах осуществления изобретение направлено на композицию для производства высушенной распылением дисперсии, причем композиция содержит 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-он; растворитель и полимер; причем полимер растворяют в растворителе.

В некоторых вариантах осуществления 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-он находится в аморфной форме.

Полимеры, подходящие для использования в композициях по настоящему изобретению, включают, помимо прочего, сукцинат ацетата гипромеллозы, поливинилпирролидон (PVP), сополимеры поливинилпирролидона/винилацетата (PVP-VA, PVP-VA64), Eudragit®, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), Methocel, фталат

гипромеллозы и soluplus. Подходящие полимеры Eudragit включают полимеры для немедленного высвобождения (например, Eudragit E 10, Eudragit E 12.5, Eudragit E PO, Eudragit E PO ReadyMix), замедленного высвобождения (например, для доставки в тонкий кишечник (например, Eudragit L 30 D-55, Eudragit L 100-55, Eudragit FL 30 D-55, Eudragit L 100, Eudragit L 12.5; необязательно в сочетании с PlasACRYL HTP20) или для доставки в толстую кишку (например, Eudragit S 100, Eudragit S 12.5 Eudragit FS 30D, Eudragit FS 100; необязательно в сочетании с PlasACRYL T20)) с замедленным высвобождением (например, Eudragit RL PO, Eudragit RL 100, Eudragit RL 30 D, Eudragit RL 12.5, Eudragit RS PO, Eudragit RS 100, Eudragit RS 30 D, Eudragit RS 12.5, Eudragit NM 30 D), а также для повышения растворимости и биодоступности (например, Eudragit E 100, Eudragit E PO, Eudragit E 12.5, Eudragit FS 100, Eudragit S 100, Eudragit L 100, Eudragit L 100-55, Eudragit L 12.5); профили высвобождения могут быть настроены путем комбинирования полимеров Eudragit в различных соотношениях, как будет известно специалистам в данной области техники (см., например, <https://healthcare.evonik.com/product/health-care/downloads/evonik-eudragit-brochure.pdf>). В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой ацетат-сукцинат гипромеллозы, HPMCAS, PVP-VA64 или Eudragit. В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой ацетат-сукцинат гипромеллозы.

В некоторых вариантах осуществления соотношение 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-она и ацетат-сукцината гипромеллозы составляет от около 1:9 до около 2:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-она и ацетат-сукцината гипромеллозы составляет около 1:3.

Продукты из ацетат-сукцината гипомеллозы (HPMCAS), подходящие для использования с вариантами осуществления изобретения, включают, помимо прочего, продукты AquaSolveTM, такие как продукты классов L, M и H:

Класс	Содержание ацетила (%)	Содержание сукциноила (%)	Содержание метоксила (%)	Содержание гидроксипропокси (%)
L	5-9	14-18	20-24	5-9
M	7-12	7-15	21-25	5-9
H	10-14	4-8	22-26	6-10

В некоторых вариантах осуществления ацетатсукцинат гипромеллозы имеет содержание ацетила около 5-14%, содержание сукциноила около 4-18%, содержание метоксила около 20-26% и содержание гидроксипропокси около 5-10%. В некоторых вариантах осуществления ацетатсукцинат гипромеллозы имеет содержание ацетила около 7-12%, содержание сукциноила около 7-15%, содержание метоксила около 21-25% и содержание гидроксипропокси около 5-9%.

В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетон, метилэтикетон, этилацетат, изопропиловый спирт, диоксан, ацетонитрил, этанол, воду, метанол, дихлорметан, тетрагидрофуран или комбинацию любого из них. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой комбинацию метанола и дихлорметана. В некоторых вариантах осуществления соотношение дихлорметана и метанола составляет от около 30:70 до около 60:40. В некоторых вариантах осуществления соотношение дихлорметана и метанола составляет около 60:40.

В одном аспекте изобретение направлено на способ изготовления высушенной распылением дисперсии, включающий этап высушивания распылением композиции по изобретению.

В некоторых вариантах осуществления температура сопла, через которое композиция высушивается распылением, составляет от около 20°C до около 60°C. В некоторых вариантах осуществления температура сопла составляет от около 35°C до около 40°C.

В некоторых вариантах осуществления стадию высушивания распылением выполняют при давлении распыления от около 1,0 до около 10,0 бар. В некоторых вариантах осуществления стадию высушивания распылением выполняют при давлении распыления от около 2,0 до около 4,0 бар.

В одном аспекте изобретение относится к высушенным распылением дисперсиям, содержащим 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-он; растворитель и полимер; причем полимер растворяют в растворителе.

В некоторых вариантах осуществления 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-он находится в аморфной форме.

В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой ацетат-сукцинат гипромеллозы.

В некоторых вариантах осуществления соотношение 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-она и ацетат-сукцината гипромеллозы составляет от около 1:9 до около 2:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-она и ацетат-сукцината гипромеллозы составляет около 1:3.

В некоторых вариантах осуществления ацетат-сукцинат гипромеллозы имеет содержание ацетила около 5-14%, содержание сукциноила около 4-18%, содержание метоксила около 20-26% и содержание гидроксипропокси около 5-10%. В некоторых вариантах осуществления ацетат-сукцинат гипромеллозы имеет содержание ацетила около 5-11%, содержание сукциноила около 10-18%, содержание метоксила около 20-25% и содержание гидроксипропокси около 5-9%. В некоторых вариантах осуществления ацетат-сукцинат гипромеллозы имеет содержание ацетила около 7-12%, содержание

сукциноила около 7-15%, содержание метоксила около 21-25% и содержание гидроксипропокси около 5-9%. В продаже имеются различные классы ацетат-сукцината гипромеллозы, например, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы AquaSolve™ классов L, M и H от Ashland.

В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетон, метилэтикетон, этилацетат, изопропиловый спирт, диоксан, ацетонитрил, этанол, воду, метанол, дихлорметан, тетрагидрофуран или комбинацию любого из них. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой комбинацию метанола и дихлорметана. В некоторых вариантах осуществления соотношение дихлорметана и метанола составляет от около 30:70 до около 60:40. В некоторых вариантах осуществления соотношение дихлорметана и метанола составляет около 60:40.

В одном аспекте изобретение относится к твердым лекарственным формам, содержащим высушенную распылением дисперсию по изобретению и один или несколько из наполнителя, разрыхлителя, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и стабилизатора.

В некоторых вариантах осуществления наполнитель содержит одно или несколько из маннита, лактозы или микрокристаллической целлюлозы. В некоторых вариантах осуществления наполнитель содержит маннит и микрокристаллической целлюлозы. В некоторых вариантах осуществления соотношение маннита и микрокристаллической целлюлозы составляет от около 1:3 до около 3:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение маннита и микрокристаллической целлюлозы составляет около 1:1,3, около 1:1,25 или около 1:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение маннита и микрокристаллической целлюлозы составляет от около 1:1,3 до около 1:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение маннита и микрокристаллической целлюлозы составляет от около 1:1 до около 1:3. В некоторых вариантах осуществления соотношение маннита и микрокристаллической целлюлозы составляет от около 1:1 до около 1:1,3. В некоторых вариантах осуществления соотношение маннита и микрокристаллической целлюлозы составляет около 1:1 или около 1:1,3. В некоторых вариантах осуществления соотношение маннита и микрокристаллической целлюлозы составляет около 1:1, около 1:1,3 или около 1:3.

В некоторых вариантах осуществления средний размер частиц микрокристаллической целлюлозы составляет от около 5 мкм до около 80 мкм. В некоторых вариантах осуществления средний размер частиц микрокристаллической целлюлозы составляет от около 10 мкм до около 50 мкм.

В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия. В некоторых вариантах осуществления кроскармеллоза натрия присутствует в количестве от около 3% до около 15% вес./вес. В некоторых вариантах осуществления кроскармеллоза натрия присутствует в количестве около 6% вес./вес.

В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарилфумарат натрия. В некоторых вариантах осуществления стеарилфумарат натрия

присутствует в количестве от около 0,5 до около 5% вес./вес. В некоторых вариантах осуществления стеарилфумарата натрия присутствует в количестве около 1% вес./вес. В некоторых вариантах осуществления стеарилфумарата натрия присутствует в количестве около 0,95% вес./вес.

В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления диоксид кремния присутствует в количестве от около 0,1 до около 5% вес./вес. В некоторых вариантах осуществления диоксид кремния присутствует в количестве около 1% вес./вес.

В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением дисперсия присутствует в количестве от около 3% до около 60% вес./вес. В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением дисперсия присутствует в количестве около 50% вес./вес. В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением дисперсия присутствует в количестве около 16,7% вес./вес. В некоторых вариантах осуществления высушенная распылением дисперсия присутствует в количестве около 3,33% вес./вес.

В некоторых вариантах осуществления 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-он присутствует в количестве около 0,75%-15% вес./вес. Например, соединение может присутствовать в около 0,75%, около 0,8%, около 0,85%, около 0,9%, около 1%, около 1,5%, около 2%, около 2,5%, около 3%, около 3,5%, около 4%, около 4,5%, около 5%, около 5,5%, около 6%, около 6,5%, около 7%, около 7,5%, около 8%, около 8,5%, около 9%, около 9,5%, около 10%, около 10,5%, около 11%, около 11,5%, около 12%, около 12,5%, около 13%, около 13,5%, около 14%, около 14,5% или около 15% вес./вес.

В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма состоит по сути из:

- a. 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-она;
- b. ацетат-сукцината гипромеллозы;
- c. маннита;
- d. микрокристаллической целлюлозы;
- e. кроскармеллозы натрия;
- f. стеарилфумарата натрия и
- g. коллоидного диоксида кремния.

В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма состоит по сути из:

- a. 0,75%-40,0% (вес./вес.) 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-она;
- b. 2,0%-54,0% (вес./вес.) ацетат-сукцината гипромеллозы;
- c. 3,75%-42,3% (вес./вес.) маннита;
- d. 3,75%-50,0% (вес./вес.) микрокристаллической целлюлозы;

- e. 3,0%-15% (вес./вес.) кроскармеллозы натрия;
 - f. 0,5%-5,0% (вес./вес.) стеарилфумарата натрия и
 - g. 0,1%-5,0% (вес./вес.) коллоидного диоксида кремния,
- где:

соотношение 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она и ацетат-сукцината гипромеллозы составляет от 1:9 до 2:1;

сумма количеств 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она и ацетат-сукцината гипромеллозы составляет от 3% до 60% вес./вес. твердой лекарственной формы;

соотношение маннита и микрокристаллической целлюлозы составляет от 1:3 до 3:1; и

сумма количеств маннита и микрокристаллической целлюлозы составляет от 15,0% до 90% вес./вес. твердой лекарственной формы.

В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма состоит по сути из:

- a. 20 мг 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она;
- b. 60 мг сукцината ацетата гипромеллозы;
- c. 33,6 мг маннита;
- d. 33,6 мг микрокристаллической целлюлозы;
- e. 9,6 мг кроскармеллозы натрия;
- f. 1,6 мг стеарилфумарата натрия; и
- g. 1,6 мг коллоидного диоксида кремния.

В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма состоит по сути из:

- a. 100 мг 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она;
- b. 300 мг ацетат-сукцината гипромеллозы;
- c. 168 мг маннита;
- d. 168 мг микрокристаллической целлюлозы;
- e. 48 мг кроскармеллозы натрия;
- f. 8 мг стеарилфумарата натрия и
- g. 8 мг коллоидного диоксида кремния.

В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма состоит по сути из:

- a. 5 мг 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она;
- b. 15 мг ацетат-сукцината гипромеллозы;
- c. 39,2 мг маннита;

- d. 51,2 мг микрокристаллической целлюлозы;
- e. 7,2 мг кроскармеллозы натрия;
- f. 1,1 мг стеарилфумарата натрия и
- g. 1,2 мг коллоидного диоксида кремния.

В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма состоит из:

- a. 1 мг 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она;
- b. 3 мг ацетат-сукцината гипромеллозы;
- c. 47,2 мг маннита;
- d. 59,2 мг микрокристаллической целлюлозы;
- e. 7,2 мг кроскармеллозы натрия;
- f. 1,1 мг стеарилфумарата натрия и
- g. 1,2 мг коллоидного диоксида кремния.

В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма представляет собой таблетку. В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма представляет собой капсулу. В некоторых вариантах осуществления количество 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она в таблетке или капсуле составляет около 1-200 мг.

В некоторых вариантах осуществления количество 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она в таблетке или капсуле составляет около 5 мг.

В некоторых вариантах осуществления количество 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она в таблетке или капсуле составляет около 20 мг.

В некоторых вариантах осуществления количество 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она в таблетке или капсуле составляет около 100 мг.

В некоторых вариантах осуществления количество 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она в таблетке или капсуле составляет около 1 мг.

В одном аспекте изобретение относится к способу производства твердой лекарственной формы 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она, включающему этапы:

- a. смешивания высушенной распылением дисперсии по любому из пп. 17-27 с одним или несколькими из: первого наполнителя, первого разрыхлителя, первого смазывающего вещества, первого вещества, способствующего скольжению, и первого стабилизатора с образованием первой твердой смеси;
- b. уплотнение и измельчение на ролике первой твердой смеси; и
- c. необязательно смешивания уплотненной и измельченной на ролике первой твердой смеси с одним или несколькими из второго наполнителя, второго разрыхлителя,

второго смазывающего вещества, второго вещества, способствующего скольжению, и второго стабилизатора с образованием второй твердой смеси; и

d. превращения первой или второй твердой смеси в твердую лекарственную форму 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-она.

В некоторых вариантах осуществления первый и второй наполнители выбраны из маннита, микрокристаллической целлюлозы или их комбинации; первый и второй разрыхлители представляют собой кроскармеллозу натрия; первое и второе смазывающие вещества представляют собой стеарилфумарат натрия; первое и второе вещества, способствующие скольжению, представляют собой диоксид кремния.

В некоторых вариантах осуществления на этапе с. уплотненная валком и измельченная твердая смесь смешивается со вторым наполнителем, вторым разрыхлителем и вторым смазывающим веществом.

В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма представляет собой таблетку, образованную прессованием первой твердой смеси или второй твердой смеси. В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма представляет собой заполненную капсулу, образованную заполнением капсулы первой твердой смесью или второй твердой смесью.

Способы лечения

Протеинурия

Протеинурия представляет собой патологическое состояние, при котором белок присутствует в моче. Альбуминурия представляет собой разновидность протеинурии. Микроальбуминурия возникает, когда почки выделяют небольшое количество альбумина с мочой. В правильно функционирующем организме альбумин обычно не присутствует в моче, потому что он задерживается в кровотоке почками. Микроальбуминурия диагностируется либо при 24-часовом сборе мочи (от 20 до 200 мкг/мин), либо, что более часто, при повышенных концентрациях (от 30 до 300 мг/л) как минимум в двух случаях. Микроальбуминурия может быть предвестником диабетической нефропатии. Уровень альбумина выше этих значений называется макроальбуминурией. Субъекты с определенными состояниями, например диабетической нефропатией, могут прогрессировать от микроальбуминурии до макроальбуминурии и достигать нефротического диапазона ($> 3,5$ г/24 часа) по мере того, как заболевание почек достигает поздней стадии.

Причины протеинурии

Протеинурия может быть связана с рядом состояний, включая фокально-сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатию, диабетическую нефропатию, волчаночный нефрит, мембранопролиферативный гломерулонефрит, прогрессирующий (серповидный) гломерулонефрит и мембранозный гломерулонефрит.

A. Фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS)

Фокальносегментарный гломерулосклероз (FSGS) представляет собой заболевание,

которое поражает фильтрующую систему почек (клубочки), вызывая серьезные рубцы. FSGS представляет собой одну из многих причин заболевания, известного как нефротический синдром, которое возникает, когда белок крови попадает в мочу (протеинурия). При отсутствии основной причины первичный FSGS обычно проявляется как нефротический синдром. Вторичный FSGS, когда установлена первопричина, обычно проявляется почечной недостаточностью и протеинурией. FSGS может быть генетическим; в настоящее время известно несколько генетических причин наследственных форм FSGS.

Доступно очень мало способов лечения для пациентов с FSGS. Многие пациенты получают стероидные схемы, большинство из которых имеет очень серьезные побочные эффекты. Некоторые пациенты положительно реагируют на иммунодепрессанты, а также на препараты артериального давления, которые показали снижение уровня белка в моче. На сегодняшний день не существует общепринятых эффективных способов лечения или терапии, и нет одобренных FDA лекарств для лечения FSGS. Следовательно, желательны более эффективные способы уменьшения или подавления протеинурии.

В. IgA-нефропатия

IgA-нефропатия (также известная как IgA-нефрит, IgAN, болезнь Бергера и синфарингитный гломерулонефрит) представляет собой форму гломерулонефрита (воспаление клубочков почек). IgA-нефропатия представляет собой самый распространенный гломерулонефрит во всем мире. Первичная IgA-нефропатия характеризуется отложением IgA-антител в клубочках. Есть и другие заболевания, связанные с гломерулярными отложениями IgA, наиболее распространенным из которых является пурпура Геноха-Шенлейна (HSP), которую многие считают системной формой IgA-нефропатии. Пурпура Геноха-Шенлейна проявляется характерной пурпурной кожной сыпью, артритом и болями в животе и чаще встречается у молодых людей (16-35 лет). HSP ассоциируется с более благоприятным прогнозом, чем IgA-нефропатия. При IgA-нефропатии наблюдается медленное прогрессирование хронической почечной недостаточности в 25-30% случаев в течение 20 лет.

С. Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия, также известная как синдром Киммелстила-Уилсона и интеркапиллярный гломерулонефрит, представляет собой прогрессирующее заболевание почек, вызванное ангиопатией капилляров в клубочках почек. Для него характерны нефротический синдром и диффузный гломерулосклероз. Это связано с давним сахарным диабетом и является основной причиной диализа. Самым ранним обнаруживаемым изменением течения диабетической нефропатии является утолщение клубочков. На этом этапе почки могут начать выделять с мочой больше сывороточного альбумина, чем обычно. По мере прогрессирования диабетической нефропатии все большее количество клубочков разрушается узловым гломерулосклерозом, и количество альбумина, выделяемого с мочой, увеличивается.

Д. Волчаночный нефрит

Волчаночный нефрит представляет собой заболевание почек, которое является осложнением системной красной волчанки. Волчаночный нефрит возникает, когда в почках накапливаются антитела и комплемент, вызывая воспаление. Он часто вызывает протеинурию и может быстро прогрессировать до почечной недостаточности. Азотные отходы накапливаются в кровотоке. Системная красная волчанка вызывает различные нарушения внутренних структур почек, в том числе интерстициальный нефрит. Волчаночный нефрит поражает примерно 3 из 10 000 человек.

Е. Мембранопролиферативный гломерулонефрит I/II/III

Мембранопролиферативный гломерулонефрит представляет собой тип гломерулонефрита, вызванный отложениями в мезангиуме клубочков почек и утолщением базальной мембраны, активацией комплемента и повреждением клубочков. Существует три типа мембранопролиферативного гломерулонефрита. Тип I вызывается иммунными комплексами, откладывающимися в почках, и считается, что он связан с классическим путем комплемента. Тип II аналогичен типу I, однако считается, что он связан с альтернативным путем комплемента. Тип III очень редкий и характеризуется смесью субэпителиальных отложений и типичных патологических проявлений болезни Типа I.

Существует два основных типа MPGN, которые основаны на иммунофлуоресцентной микроскопии: опосредованный иммунным комплексом и опосредованный комплементом. Гипокомплементемия характерна для всех типов MPGN. В MPGN, опосредованном иммунными комплексами, активация комплемента происходит классическим путем и обычно проявляется нормальной или умеренно сниженной концентрацией C3 в сыворотке и низкой концентрацией C4 в сыворотке. В опосредованном комплементом MPGN обычно наблюдаются низкие уровни C3 в сыворотке и нормальные уровни C4 из-за активации альтернативного пути. Тем не менее, опосредованный комплементом MPGN не исключается нормальной концентрацией C3 в сыворотке, и нет ничего необычного в том, чтобы найти нормальную концентрацию C3 у взрослых с болезнью плотного осадка (DDD) или гломерулонефритом C3 (C3GN).

Гломерулонефрит C3 (C3GN) показывает гломерулонефрит при световой микроскопии (LM), яркое окрашивание C3 и отсутствие C1q, C4 и иммуноглобулинов (Ig) при иммунофлуоресцентной микроскопии (IF), а также мезангиальные и/или субэндотелиальные электронно-плотные отложения при электронной микроскопии (EM). Также часто присутствуют случайные внутримембранные и субэпителиальные отложения. Термин «C3-гломерулопатия» часто используется для обозначения C3GN и болезни плотного осадка (DDD), оба из которых являются результатом нарушения регуляции альтернативного пути (AP) комплемента. C3GN и DDD может быть трудно отличить друг от друга в исследованиях LM и IF. Однако EM показывает мезангиальные и/или субэндотелиальные, внутримембранные и субэпителиальные отложения в C3GN, в то время как плотные осmioфильные отложения присутствуют вдоль базальных мембран клубочков (GBM) и в мезангиуме в DDD. И C3GN, и DDD отличаются от гломерулонефрита, опосредованного иммунными комплексами, отсутствием окрашивания

иммуноглобулином на IF. (Sethi et al., Kidney Int. (2012) 82(4):465-473).

F. Прогрессирующий (серповидный) гломерулонефрит

Прогрессирующий (серповидный) гломерулонефрит (PG) представляет собой синдром почек, который, если его не лечить, быстро прогрессирует в острую почечную недостаточность и смерть в течение нескольких месяцев. В 50% случаев PG ассоциирован с основным заболеванием, таким как синдром Гудпасчера, системная красная волчанка или гранулематоз Вегенера; остальные случаи идиопатические. Независимо от первопричины, PG включает серьезное повреждение клубочков почек, причем многие из них содержат характерные рубцы в форме полумесяца. Пациенты с PG страдают гематурией, протеинурией, а иногда и гипертонией и отеками. Клиническая картина соответствует нефритическому синдрому, хотя степень протеинурии может иногда превышать 3 г/24 часа, диапазон, связанный с нефротическим синдромом. При отсутствии лечения заболевание может прогрессировать до уменьшения объема мочи (олигурия), что связано с нарушением функции почек.

G. Мембранозный гломерулонефрит

Мембранозный гломерулонефрит (MGN) представляет собой медленно прогрессирующее заболевание почек, поражающее в основном пациентов в возрасте от 30 до 50 лет, как правило, представителей белой европеоидной расы. Он может перерасти в нефротический синдром. MGN вызывается циркулирующим иммунным комплексом. Текущие исследования показывают, что большинство иммунных комплексов формируется путем связывания антител к антигенам *in situ* с базальной мембраной клубочка. Указанные антигены могут быть эндогенными в базальной мембране или депонироваться из большого круга кровообращения.

H. Синдром Альпорта

Синдром Альпорта - это генетическое заболевание, которым страдает примерно 1 из 5 000-10 000 детей, которое характеризуется гломерулонефритом, терминальной стадией заболевания почек и потерей слуха. Синдром Альпорта также может влиять на глаза, хотя изменения обычно не влияют на зрение, за исключением случаев, когда изменения в хрусталике происходят в более позднем возрасте. Кровь в моче повсеместно. Протеинурия является признаком прогрессирования заболевания почек.

I. Гипертоническая болезнь почек

Гипертоническая болезнь почек (гипертонический нефросклероз (HN или HNS) или гипертоническая нефропатия (HN)) - это заболевание, относящееся к повреждению почек из-за хронического высокого кровяного давления. HN можно разделить на два типа: доброкачественные и злокачественные. Доброкачественный нефросклероз часто встречается у лиц старше 60 лет, в то время как злокачественный нефросклероз встречается редко и поражает 1-5% людей с высоким кровяным давлением, у которых диастолическое кровяное давление превышает 130 мм рт. Могут развиваться признаки и симптомы хронического заболевания почек, включая потерю аппетита, тошноту, рвоту, зуд, сонливость или спутанность сознания, потерю веса и неприятный привкус во рту.

Хроническое высокое кровяное давление вызывает повреждение тканей почек; это включает мелкие кровеносные сосуды, клубочки, почечные канальцы и интерстициальные ткани. Ткань затвердевает и утолщается, что называется нефросклерозом. Сужение кровеносных сосудов означает, что в ткани поступает меньше крови, и поэтому меньше кислорода достигает ткани, что приводит к гибели ткани (ишемии).

Ж. Нефротический синдром

Нефротический синдром представляет собой совокупность симптомов, вызванных поражением почек. Это включает белок в моче, низкий уровень альбумина в крови, высокий уровень липидов в крови и значительный отек. Другие симптомы могут включать увеличение веса, чувство усталости и пенистую мочу. Осложнения могут включать тромбы, инфекции и высокое кровяное давление. Причины включают ряд заболеваний почек, таких как фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозная нефропатия и липоидный нефроз. Он также может быть осложнением диабета или волчанки. Основным механизмом обычно включает повреждение клубочков почек. Диагноз обычно ставится на основании анализа мочи и иногда биопсии почки. Он отличается от нефритического синдрома тем, что в моче отсутствуют эритроциты. Нефротический синдром характеризуется большим количеством протеинурии ($> 3,5$ г на $1,73$ м² площади поверхности тела в день или > 40 мг на квадратный метр площади поверхности тела в час у детей), гипоальбуминемией ($< 2,5$ г/дл), гиперлипидемией и отеком, который начинается на лице. Липидурия (липиды в моче) также может возникнуть, но она не является существенной для диагностики нефротического синдрома. Гипонатриемия также возникает при низкой фракционной экскреции натрия. Генетические формы нефротического синдрома обычно устойчивы к стероидным и другим иммуносупрессивным препаратам. Цели терапии - контролировать потерю белка с мочой и отек, обеспечить хорошее питание, чтобы ребенок мог расти, и предотвратить осложнения. Для контроля над заболеванием используется раннее и интенсивное лечение.

К. Липоидный нефроз

Липоидный нефроз (также известный как MCD, гломерулопатия с минимальными изменениями и болезнь нулевых изменений среди прочего) представляет собой заболевание, поражающее почки, которое вызывает нефротический синдром. Клиническими проявлениями липоидного нефроза являются протеинурия (аномальное выделение белков, в основном альбумина, с мочой), отек (набухание мягких тканей как следствие задержки воды), увеличение веса и гипоальбуминемия (низкий уровень сывороточного альбумина). Эти проявления вместе называются нефротическим синдромом. Первым клиническим проявлением липоидного нефроза обычно является отек с сопутствующим увеличением веса. Припухлость может быть легкой, но пациенты могут иметь отек в нижней половине тела, периорбитальный отек, набухание в области мошонки/губ и водянку в более тяжелых случаях. У пожилых людей также может наблюдаться острое повреждение почек (у 20-25% взрослых) и высокое кровяное давление. Из-за патологического процесса пациенты с минимальным изменением

заболевания также подвержены риску образования тромбов и инфекций.

L. Мембранозная нефропатия

Мембранозная нефропатия относится к отложению иммунных комплексов на клубочковой базальной мембране (GBM) с утолщением GBM. Причина обычно неизвестна (идиопатическая), хотя вторичные причины включают лекарства, инфекции, аутоиммунные расстройства и рак. Проявления включают незаметное начало отека и тяжелую протеинурию с доброкачественным мочевым осадком, нормальную функцию почек и нормальное или повышенное артериальное давление. Мембранозная нефропатия диагностируется при биопсии почек. Спонтанная ремиссия - обычное явление. Пациентам с высоким риском прогрессирования обычно назначают кортикостероиды и циклофосфамид или хлорамбуцил.

M. Постинфекционный гломерулонефрит

Острый пролиферативный гломерулонефрит представляет собой заболевание клубочков (гломерулонефрит) или мелких кровеносных сосудов в почках. Это частое осложнение бактериальных инфекций, обычно кожных инфекций, вызываемых бактериями *Streptococcus* типов 12, 4 и 1 (импетиго), но также и после стрептококкового фарингита, при котором он также известен как постинфекционный или постстрептококковый гломерулонефрит. Он может быть фактором риска альбуминурии в будущем. У взрослых признаки и симптомы инфекции могут все еще присутствовать в то время, когда развиваются проблемы с почками, также используются термины гломерулонефрит, связанный с инфекцией, или гломерулонефрит, связанный с бактериальной инфекцией. Острый гломерулонефрит привел к 19 000 смертей в 2013 году по сравнению с 24 000 смертей в 1990 году во всем мире. Острый пролиферативный гломерулонефрит (постстрептококковый гломерулонефрит) вызывается инфекцией стрептококковыми бактериями, обычно через три недели после заражения, как правило, глотки или кожи, с учетом времени, необходимого для повышения уровня антител и белков комплемента. Инфекция вызывает воспаление в кровеносных сосудах почек, что препятствует способности почечных органов фильтровать мочу. Острый пролиферативный гломерулонефрит чаще всего встречается у детей.

N. Болезнь тонкой базальной мембраны

Болезнь тонкой базальной мембраны (TBMD, также известная как доброкачественная семейная гематурия и нефропатия тонкой базальной мембраны или TBMN), наряду с нефропатией IgA, является наиболее частой причиной гематурии без других симптомов. Единственное отклонение от нормы при этом заболевании - истончение клубочковой базальной мембраны почек. Его важность заключается в том, что она имеет благоприятный прогноз, при котором у пациентов сохраняется нормальная функция почек на протяжении всей жизни. У большинства пациентов с заболеванием тонкой базальной мембраны случайно обнаруживается микроскопическая гематурия в анализе мочи. Артериальное давление, функция почек и экскреция белка с мочой обычно в норме. Легкая протеинурия (менее 1,5 г/день) и гипертензия наблюдаются у небольшого

количества пациентов. Явная гематурия и боль в пояснице должны побудить к поиску другой причины, например, камней в почках или синдрома боли в пояснице и гематурии. Также отсутствуют системные проявления, поэтому наличие нарушения слуха или зрения должно подтолкнуть к поиску наследственного нефрита, такого как синдром Альпорта. Считается, что некоторые люди с TBMD являются носителями генов, вызывающих синдром Альпорта.

О. Мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит

Мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит - это форма гломерулонефрита, связанная в первую очередь с мезангием. Есть некоторые свидетельства того, что интерлейкин-10 может ингибировать его на животных моделях. [2] Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицирует его как волчаночный нефрит II типа. Мезангиальные клетки в почечных клубочках используют эндоцитоз для поглощения и разрушения циркулирующего иммуноглобулина. Этот нормальный процесс стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток и отложение матрикса. Следовательно, во время повышенного уровня циркулирующего иммуноглобулина (т.е. волчанки и IgA-нефропатии) можно ожидать увеличения количества мезангиальных клеток и матрикса в клубочках. Это характерно для нефритических синдромов.

Р. Амилоидоз (первичный)

Амилоидоз представляет собой группу заболеваний, при которых в тканях накапливается аномальный белок, известный как амилоидные фибриллы. [4] Симптомы зависят от типа и часто изменчивы. [2] Они могут включать диарею, потерю веса, чувство усталости, увеличение языка, кровотечение, онемение, слабость при стоянии, отек ног или увеличение селезенки. [2] Существует около 30 различных типов амилоидоза, каждый из которых вызван определенным неправильным сворачиванием белков [5]. Некоторые из них являются генетическими, а другие - приобретенными. [3] Они сгруппированы в локализованные и системные формы. [2] Четыре наиболее распространенных типа системных заболеваний - это легкая цепь (AL), воспаление (AA), диализ (Aβ2M) и наследственность и старость (ATTR). Первичный амилоидоз относится к амилоидозу, при котором не выявляется связанное с ним клиническое состояние.

Q. c1q-нефропатия

c1q-нефропатия представляет собой редкое заболевание клубочков с характерным мезангиальным отложением c1q, обнаруживаемым при иммунофлуоресцентной микроскопии. Она гистологически определяется и плохо изучена. Световая микроскопия неоднородна и включает липоидный нефроз (MCD), фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS) и пролиферативный гломерулонефрит. Клинические проявления также разнообразны и варьируются от бессимптомной гематурии или протеинурии до явного нефритического или нефротического синдрома как у детей, так и у взрослых. На момент постановки диагноза артериальная гипертензия и почечная недостаточность являются общими симптомами. Оптимальное лечение неясно и обычно определяется лежащим в основе световым микроскопическим поражением.

Кортикостероиды являются основой лечения, а иммунодепрессанты предназначены только для случаев, устойчивых к стероидам. Наличие нефротического синдрома и FSGS, по-видимому, позволяет прогнозировать неблагоприятные исходы в отличие от благоприятных исходов у пациентов с MCD. (Devasahayam, et al., "C1q Nephropathy: The Unique Underrecognized Pathological Entity," Analytical Cellular Pathology, vol. 2015, Article ID 490413, 5 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/490413>.)

R. Синдром Гудпасчера

Заболевание с образованием антител к базальной мембране клубочков (GBM), также известное как болезнь Гудпасчера, является редким заболеванием, которое вызывает воспаление мелких кровеносных сосудов в почках и легких. Антитела к базальной мембране клубочков (GBM) в первую очередь атакуют почки и легкие, хотя общие симптомы, такие как недомогание, потеря веса, усталость, лихорадка и озноб, также распространены, как и боли в суставах. От 60 до 80% людей с этим заболеванием страдают как легкие, так и почки; 20-40% имеют поражение только почек и менее 10% имеют поражение только легких. Легочные симптомы обычно предшествуют почечным симптомам и обычно включают: кашель с кровью, боль в груди (менее чем в 50% случаев в целом), кашель и одышку. Почечные симптомы обычно включают кровь в моче, белок в моче, необъяснимый отек конечностей или лица, высокое количество мочевины в крови и высокое кровяное давление. GPS вызывает аномальное производство антител против GBM плазматическими клетками крови. Антитела против GBM атакуют базальные мембраны альвеол и клубочков. Эти антитела связывают свои реактивные эпитопы с базальными мембранами и активируют каскад комплемента, что приводит к гибели меченых клеток. Также вовлечены Т-клетки. Обычно считается реакцией гиперчувствительности II типа.

Измерение уровня белка в моче

Уровни белка в моче можно измерить с помощью методов, известных в данной области. До недавнего времени для точного измерения белка требовался 24-часовой сбор мочи. При 24-часовом сборе пациент мочится в контейнер, который хранится в холодильнике между походами в ванную. Пациенту предлагается начать сбор мочи утром после первого похода в туалет. В емкость собирают каждую каплю мочи на остаток дня. На следующее утро пациент добавляет первое мочеиспускание после пробуждения, и сбор завершен.

Совсем недавно исследователи обнаружили, что один образец мочи может предоставить необходимую информацию. В более новой методике количество альбумина в образце мочи сравнивается с количеством креатинина, побочного продукта нормального распада мышц. Данное измерение называется отношением альбумина к креатинину в моче (UACR). Образец мочи, содержащий более 30 миллиграммов альбумина на каждый грамм креатинина (30 мг/г), является предупреждением о возможной проблеме. Если лабораторный тест превышает 30 мг/г, следует провести еще один тест UACR через 1-2 недели. Если второй тест также показывает высокий уровень белка, у человека стойкая

протеинурия, признак снижения функции почек, и ему необходимо пройти дополнительные тесты для оценки функции почек.

Тесты, которые измеряют количество креатинина в крови, также покажут, эффективно ли почки субъекта удаляют отходы. Слишком много креатинина в крови является признаком поражения почек. Врач может использовать измерение креатинина, чтобы оценить, насколько эффективно почки фильтруют кровь. Данный расчет называется расчетной скоростью клубочковой фильтрации или eGFR. Хроническая болезнь почек присутствует, когда eGFR меньше 60 миллилитров в минуту (мл/мин).

Канал транзиторного рецепторного потенциала 5 (TRPC5) представляет собой проницаемый для кальция неспецифический катионный канал, преимущественно экспрессируемый в головном мозге, где он может образовывать гетеротетраммерные комплексы с субъединицами каналов TRPC1 и TRPC4. TRPC5 также экспрессируется в почках, более конкретно в подоцитах, где он участвует в регуляции актинового цитоскелета подоцитов.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает способы лечения или снижения риска развития заболевания почек или нефропатии, связанных с заболеванием или состоянием, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, твердой лекарственной формы по изобретению. В некоторых вариантах осуществления заболевание почек или нефропатия, связанная с заболеванием или состоянием, представляет собой фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), диабетическую нефропатию, синдром Альпорта, гипертоническую болезнь почек, нефротический синдром, стероид-резистентный нефротический синдром, липоидный нефроз, мембранозную нефропатию, идиопатическую мембранозную нефропатию, мембранопролиферативный гломерулонефрит (MPGN), MPGN, опосредованный иммунным комплексом, MPGN, опосредованный компонентом, волчаночный нефрит, постинфекционный гломерулонефрит, заболевание тонкой базальной мембраны, мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, амилоидоз (первичный), c1q-нефропатию, быстро прогрессирующий GN, синдром Гудпасчера, гломерулонефрит C3, гипертонический нефросклероз, IgA-нефропатию, IgG4-нефропатию, протеинурическое заболевание почек, микроальбуминурию, макроальбуминурию, заболевание почек, связанный с трансплантатом FSGS, нефротический синдром, связанный с трансплантатом, связанную с трансплантатом протеинурию, узловой гломерулонефрит, заболевание NASR (пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными отложениями IgG), поликистоз почек, аутосомно-доминантный поликистоз почек (ADPKD) или нефропатию, связанную с ожирением, инсулинорезистентностью, диабетом II типа, преддиабетом, метаболическим синдромом, дислипидемией, легочной артериальной гипертензией, раком, холестатическим заболеванием печени, неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD), неалкогольным стеатогепатитом (NASH) или болезнью Фабри).

В некоторых вариантах осуществления заболевание почек или нефропатия, связанная с заболеванием или состоянием, представляет собой фокально-сегментарный

гломерулосклероз (FSGS), диабетическую нефропатию, синдром Альпорта, гипертоническую болезнь почек, нефропатию, связанную с ожирением, нефротический синдром, стероид-резистентный нефротический синдром, липоидный нефроз, мембранозную нефропатию, мембранопролиферативный гломерулонефрит (MPGN), волчаночный нефрит, постинфекционный гломерулонефрит, заболевание тонкой базальной мембраны, мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, амилоидоз (первичный), c1q-нефропатию, синдром Гудпасчера, гломерулонефрит C3, гипертонический нефросклероз, IgA-нефропатию, IgG4-нефропатию, нефропатию, связанную с дислипидемией, узловой гломерулонефрит, заболевание NASR (пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными отложениями IgG), поликистоз почек или почечные осложнения из-за болезни Фабри.

В некоторых вариантах осуществления заболевание почек представляет собой гипертоническую нефропатию, нефропатию, связанную с метаболическим синдромом, нефропатию, связанную с ожирением, нефропатию, связанную с дислипидемией, диабетическую нефропатию, нефротический синдром, FSGS или липоидный нефроз. В некоторых вариантах осуществления болезнь почек представляет собой диабетическую нефропатию, FSGS или липоидный нефроз.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения боли, беспокойства или депрессии, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, твердой лекарственной формы по изобретению.

Субъекты, подлежащие лечению

В одном аспекте изобретения субъект выбирается на основании того, что у него есть или он подвержен риску развития заболевания почек, легочной артериальной гипертензии, тревожного состояния, депрессии, рака, диабетической ретинопатии или боли. В другом аспекте субъект выбирается на основании того, что у него есть или он подвержен риску развития заболевания почек, тревожного состояния, депрессии, рака или диабетической ретинопатии. В другом аспекте изобретения субъект выбирается на основании того, что он имеет или подвержен риску развития боли, нейропатической боли, висцеральной боли, связанного с трансплантатом FSGS, связанного с трансплантатом нефротического синдрома, связанной с трансплантатом протеинурии, холестатического заболевания печени, поликистоза почек, аутосомно-доминантного поликистоза почек (ADPKD), ожирения, инсулинорезистентности, диабета II типа, предиабета, метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) или неалкогольного стеатогепатита (NASH).

Субъекты, которые имеют протеинурию или подвержены риску ее развития, включают людей с диабетом, гипертензией или с определенным семейным анамнезом. В Соединенных Штатах диабет является ведущей причиной терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD). При диабете как 1-го, так и 2-го типа альбумин в моче является одним из первых признаков ухудшения функции почек. По мере снижения функции почек количество альбумина в моче увеличивается. Еще один фактор риска развития

протеинурии представляет собой гипертензия. Протеинурия у человека с высоким кровяным давлением является индикатором снижения функции почек. Если гипертензия не контролируется, у человека может развиться полная почечная недостаточность. Афроамериканцы чаще, чем европейцы, имеют высокое кровяное давление и у них развиваются проблемы с почками, даже если их кровяное давление лишь слегка повышено. К другим группам риска протеинурии относятся американские индейцы, испано-говорящие эмигранты из Южной Америки (что в Америке называют "латинос"), американцы с островов Тихого океана, пожилые люди и люди с избыточным весом.

В одном из аспектов изобретения субъект выбирается на основании того, что он имеет протеинурию или подвержен риску ее развития. Субъект, у которого есть протеинурия или есть риск ее развития, - это человек, имеющий один или несколько симптомов этого состояния. Симптомы протеинурии известны специалистам в данной области и включают, без ограничения, большое количество белка в моче, из-за чего в унитазе она может выглядеть пенистой. Потеря большого количества белка может привести к отеку, при котором могут возникать отеки рук, ног, живота или лица. Это признаки значительной потери белка и указывают на прогрессирование заболевания почек. Лабораторные исследования - единственный способ выяснить, есть ли белок в моче субъекта до того, как произойдет обширное повреждение почек.

Способы эффективны для множества субъектов, включая млекопитающих, например людей и других животных, таких как лабораторные животные, например, мыши, крысы, кролики или обезьяны, или домашних и сельскохозяйственных животных, например кошек, собак, коз, овец, свиней, коров или лошадей. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

ПРИМЕРЫ

Изобретение будет дополнительно описано в следующих примерах, которые не ограничивают объем изобретения, описанный в формуле изобретения.

Все соотношения и проценты представлены на основе веса, если не указано иное.

Пример 1 Вспомогательные вещества и оборудование

Потенциальные вспомогательные вещества для производства твердых дисперсий, высушенных распылением, и производства таблеток, относились к фармакопейному качеству или USP и были выбраны на основании предыдущего опыта в Patheon. Полный список вспомогательных веществ и оборудования, используемых для этой работы, можно найти в таблице 1. В этом отчете процентные составы растворов или твердых дисперсий описаны в соотношении вес:вес, если не указано иное.

Таблица 1. Материалы и оборудование

Материал и оборудование	Торговое название или модель	Сокращение или ID оборудования	Производитель
--------------------------------	---	---	----------------------

Метиленхлорид	Метиленхлорид	ДХМ	Fisher
Метанол	Метанол	MeOH	Fisher
Сукцинат ацетата гипромеллозы класса MG	AQOAT-MG	HPMCAS-M	Shin Etsu
Сукцинат ацетата гипромеллозы класса LG	AQOAT-LG	HPMCAS-L	Shin Etsu
Микрокристаллическая целлюлоза	Avicel PH-105	Avicel PH-105	DuPont
Микрокристаллическая целлюлоза	Avicel PH-200	Avicel PH-200	DuPont
Маннит	Пеарлитол 100SD	Пеарлитол 100SD	Roquette
Лактоза (высушенная распылением), моногидрат	Быстрый поток № 316	Быстрый поток № 316	Foremost
Кроскармеллоза натрия	Ac-Di-Sol	Ac-Di-Sol	DuPont
Кросповидон	Коллидон CL	Коллидон CL	BASF
Коллоидный диоксид кремния	Cab-O-Sil	Cab-O-Sil	Кабот
Стеарилфумарат натрия	PRUV	SSF	JRS Pharma
Распылительная сушилка	B-290	RD-038	Büchi
Конденсатор	B-295	RD-039	Büchi
Полочная сушилка	12083308	RD-044	VWR
Смеситель	Turbula	RD-069	Turbula
Бункерный смеситель	Mini Mix Lab	RD-054	COS.MEC
Бункер 50 л	50 л	RD-054-04	COS.MEC
Бункер 30 л	30 л	RD-054-03	COS.MEC
Роликовый пресс	Бектор TFC-220	PE-057	Freund Vector
Мельница	197 Comil	PE-147	Quadro
Таблеточный пресс с одной станцией	NPRD10A	RD-066	Natoli
Роторный таблеточный пресс	Riva-Piccola	RD-036	Piccola
Пресс-инструмент (0,3125” SRC)	NA	НОВ: 91300	Natoli
Пресс-инструмент (0,3543” х 0,6890” модифицированный	NA	НОВ: 81993	Natoli

овал)			
Прибор для определения насыпной плотности	SVM	RD-053	ERWEKA
Прибор для определения твердости	TBH-125	RD-056	ERWEKA
Прибор для раздробления	VK-100	RD-032	Varian
Прибор для определения истираемости таблеток	FT-2	RD-031	Pharmatron
Встряхиватель для сит	RX-29-E	RD-035	WS Tyler
Прибор для определения плотности оболочки	GeoPyc 1360	RD-057	Micromeritics

Пример 2 Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

MDSC выполняли с использованием дифференциального сканирующего калориметра TA Instruments Discovery DSC2500, оборудованного охлаждаемой системой охлаждения 90 TA Instruments. MDSC использовали для измерения термодинамических событий и характеристик API соединения 1 и последующих SDI. Наблюдаемые события включают температуру стеклования (T_g), холодную кристаллизацию (T_c , определяемую как событие кристаллизации при температуре ниже температуры плавления) и температуру плавления (T_m). Образцы SDI помещали в негерметичные алюминиевые поддоны и нагревали с постоянной скоростью 2,0°C/мин. в диапазоне температур 0-200°C. Систему продували потоком азота со скоростью 50 мл/мин. для обеспечения инертной атмосферы в процессе измерения. Аморфный API был получен путем успешного нагревания соединения 1 выше точки плавления до 258°C и быстрого охлаждения с использованием жидкого N₂. Полученный аморфный API анализировали с помощью модулированной DSC до 265°C. Краткое изложение параметров анализа MDSC можно найти в таблице 2.

Таблица 2. Параметры анализа MDSC

Параметр	Значение
Прибор	TA Discovery DSC2500, RCS 90
Кюветы для образцов	Tzero Al, негерметичные
Темп. диапазон	5-200°C (5-265°C для API)
Скорость нагрева	2°C/мин.
Режим сканирования	Модулированный
Частота модуляции	60 с
Амплитуда модуляции	1°C

Пример 3 Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD)

XRPD выполняли с использованием рентгеновского дифрактометра Rigaku

Miniflex 6G или Bruker D2 Phaser для оценки кристалличности материалов, высушенных распылением. Аморфные материалы дают дифрактограмму «аморфный ореол» без дискретных пиков, которые можно было бы найти в кристаллическом материале. Образцы облучали монохроматизированным излучением Cu K α и анализировали в диапазоне от 5° до 40° в режиме непрерывного сканирования. Образцы вращали во время анализа, чтобы минимизировать эффекты предпочтительной ориентации. Краткое изложение параметров анализа XRPD можно найти в таблице 3 и таблице 4, и они отличаются для каждого прибора, чтобы получить аналогичные дифрактограммы.

Таблица 3. Параметры анализа XRPD (Rigaku)

Параметр	Значение
Прибор	Rigaku Miniflex 6G
Источник излучения	Cu-K α (1,5406 Å), линейный фокус 0,4 мм x 12 мм
Тип сканирования	Комбинированный 2 θ / θ
Диапазон сканирования	5°-40°
Увеличение шага	0,005°
Скорость изменения	0,9°/мин.
Напряжение	40 кВ
Ток	15 мА
Вращение	30 об./мин.
Держатель	Чашка с нулевым фоном
Ширина расходящейся щели	0,625 мм

Таблица 4. Параметры анализа XRPD (Bruker)

Параметр	Значение
Прибор	Фазовращатель Bruker D2
Источник излучения	Cu-K α (1,5406 Å), линейный фокус 0,4 мм x 12 мм
Тип сканирования	Комбинированный 2 θ / θ
Диапазон сканирования	5°-40°
Увеличение шага	0,02°
Время шага	1 с
Открытие PSD	5,01°
Напряжение	30 кВ
Ток	10 мА
Вращение	15 об./мин.
Держатель	Чашка с нулевым фоном

Ширина щели	1,0 мм
Ширина лезвия ножа	1,0 мм

Пример 4 Морфология частиц с помощью сканирующего электронного микроскопа (SEM)

Образцы SEM были получены путем диспергирования порошка на клейкой части образца с углеродным покрытием и покрытием с тонким проводящим слоем золото-палладия с использованием Cressington 108 Auto. Образцы анализировали с помощью FEI Quanta 200 SEM, оснащенного детектором Everhart-Thornley (вторичных электронов), работающим в режиме высокого вакуума. Для качественного анализа морфологии частиц были сделаны микрофотографии при разном увеличении. Экспериментальные параметры, включая размер пятна, рабочее расстояние и ускоряющее напряжение, варьировались от образца к образцу для получения наилучших условий визуализации и задокументированы в подписи к каждой микрофотографии SEM.

Пример 5 Распределение частиц по размерам (PSD) посредством дифракции света.

Размер частиц образцов SDI определяли методом лазерной дифракции с использованием Mastersizer 3000 с блоком Aero S (Malvern Instruments). Около 100 мг образцов добавляли в стандартный распылитель Вентури с зазором бункера 1,5 мм, а затем подавали в дисперсную систему. Скорость подачи 40% была отрегулирована, чтобы поддерживать уровень затухания излучения лазера на уровне 0,1-15%. Сжатый воздух под давлением 2 бар использовался для транспортировки и подвешивания частиц образца через оптическую ячейку. Время измерения составляло 10 секунд, а фоновые измерения проводились с использованием воздуха в течение 10 секунд. Диаметры Dv_{10} , Dv_{50} и Dv_{90} использовали для характеристики гранулометрического состава порошков. Например, диаметр Dv_{50} - это диаметр, при котором 50% объема образца состоит из частиц равного или меньшего размера.

Пример 6 Измерение содержания воды кулонометрическим титрованием по Карлу Фишеру (KF)

Образцы SDI были собраны после вторичной сушки и проанализированы на содержание воды с помощью кулонометрического титратора Metrohm 831 Карла Фишера с сушильным процессором Metrohm 874. Около 100 мг образцов запечатали в закаточные флаконы объемом 6 мл с последующим измерением содержания воды со следующими параметрами: реагент Hydranal Coulomat AG-Oven, температура печи 150°C и время экстракции образца 300 секунд.

Пример 7 Динамическая сорбция пара (DVS)

Уровень адсорбции воды кристаллическим соединением 1 исследовали с помощью динамической сорбции пара (DVS). Образцы подвергались воздействию различных уровней влажности от 10 до 90% с шагом 10% с десорбцией до 20% относительной влажности (RH). Точные измерения веса, проведенные с 2-минутными интервалами, показывают процентное содержание H_2O в зависимости от % относительной влажности.

Параметры анализа DVS показаны ниже в таблице 5.

Таблица 5. Параметры анализа DVS

Параметр		Значение
Высушивание:	Высушивание:	Вкл
	Температура:	60°C
	Критерий равновесия:	0,001 вес.% за 5 мин.
	Максимальное время высушивания:	60 мин.
Адсорбция/ Десорбция	Температура:	25°C
	Обходной образец:	Ожидать RH
	Критерий равновесия:	0,005 вес.% за 5 мин.
	Макс. критерий равновесия:	120 мин.
Относительная влажность	Старт RH:	10%
	Конец RH:	90%
	Шаг RH:	10%
	Предельный уровень Des:	20%
	Интервал записи данных:	2 мин. или 0,001 вес.%

Пример 8 Анализ содержания основного вещества и сопутствующих веществ с помощью ВЭЖХ

Содержание основного вещества и сопутствующие вещества образцов SDI оценивали с помощью экспериментального метода ВЭЖХ (таблица 6). Используемый метод ВЭЖХ был основан на методе ВЭЖХ производства API для соединения 1. Метод продемонстрировал линейный отклик, селективность и отделение ранее замеченных примесей.

Пример 9 Остаточный растворитель

Содержание остаточного растворителя в SDI измеряли с помощью анализа равновесной паровой фазы ГХ (GC-HS) после вторичной сушки. Измерения проводились с использованием ГХ серии HP 6890, оснащенного парофазным пробоотборником Agilent 7697A. Для тестирования использовали капиллярную колонку 30 м x 0,32 мм x 1,8 мкм с 6% цианопропилфенил:94% диметилполисилоксан колонкой для ГХ. Образцы для ГХ получали растворением ~ 100 мг образца в 4 мл диметилсульфоксида (ДМСО). Использовался стандартный метод парофазной ГХ (DM-123) без дополнительных действий по проверке/валидации лекарственного средства на этой стадии.

Пример 10 Характеристики растворения in vitro

Характеристики растворения лекарственного средства in vitro для каждого SDI оценивают с помощью двухэтапного теста Patheon «перенос в желудок» растворения без погружения (таблица 8), который имитирует pH и концентрации желчных солей для

воздействия как в желудке, так и в кишечнике с помощью простого в выполнении анализа. Предварительно взвешенный порошок SDI ненадолго суспендируют в среде (например, путем 10-секундного перемешивания на вортексе с 4,0 мл среды) и переносят в предварительно нагретый (37 ° C) объем 50 мл 0,1 н. HCl_(водн.) (имитация желудочного сока или SGF, pH ~ 1,0, без пепсина или солей желчных кислот) в мини-сосуде USP тип 2 (общий объем сосуда 100 мл) при перемешивании (лопастями) при 100 об./мин. После 30 минут воздействия pH желудочного сока, равный объем забуференного PBS, 2х концентрированной жидкости, имитирующей кишечный сок натошак (FaSSIF), добавляют к SGF, что приводит к конечному pH 6,8 в FaSSIF (100 mM PBS, содержащем 2,24 мг/мл порошка SIF (оригинальный) (Biorelevant Inc.) в общем объеме 100 мл. Аликвоты (1,0 мл) среды для растворения отбирают в выбранные моменты времени до и после имитации переноса желудочного сока, вращая (13000 об./мин.) до выпадения в осадок нерастворенных твердых веществ, отбирают образцы супернатанта и дополнительно разбавляют подходящим разбавителем для определения общей концентрации API лекарственного средства (например, свободного и коллоидного/связанного с полимером лекарственного средства в растворе) с использованием подходящего метода ВЭЖХ. Дополнительное центрифугирование и фильтрацию проводили с использованием ограничивающих фильтров с молекулярной массой 10 К для удаления агрегатов и коллоидов, связанных с полимером. Полученный фильтрат свободного лекарственного средства состоит из лекарственного средства в растворе и мицелл. Объем добавляемого FaSSIF регулируется с учетом удаленного объема образца до переноса желудочного сока (обычно 4 x 1,0 мл). Первоначальные измерения API соединения 1 и образцы растворения SDI определяли с помощью ВЭЖХ.

Таблица 6. Параметры испытания на растворение без погружения

Параметр	Значение
Прибор	USP тип 2 (100 мл)
Желудочная среда	0,1 н. HCl (водн.)
Кишечная среда	FaSSIF
Температура	37 ± 0,5°C
Скорость лопасти	100 об./мин.
Доза	1,0 → 0,5 мг соединения 1/мл

Пример 11 Растворение при погружении

Таблетки соединения 1, 20 мг и 100 мг анализировали с использованием аппарата 2 USP <711> в 50 mM фосфатном буфере, pH=6,8 вес./2% SLS (вес./об.). Образцы фильтруют во время сбора и анализируют обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым (УФ) детектированием (таблица 7).

Таблица 7. Краткое описание параметров растворения

Параметр	Значение
Прибор	USP <711> прибор 2 (лопасти и сосуды 1 л)
Среда растворения	50 мМ фосфатный буфер, pH=6,8 с 2% SLS
Температура среды	37°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$)
Объем среды	900 мл
Скорость перемешивания	100 об./мин. (0-60 минут), 200 об./мин. (60-75 минут)
Объем образца	10 мл
Фильтрация образца	полиэтиленовые фильтры с канюлей 10 мкм, заменяйте фильтр после каждой временной точки, центрифуга или фильтр из PTFE перед анализом ВЭЖХ
Время отбора образцов	5, 15, 30, 45, 60 и 75 минут
Стабильность образцов	3 дня при комнатной температуре

Пример 12 Приготовление среды для растворения

Имитация желудочного сока (SGF): определите объем SGF, необходимый для всех образцов растворения. Исходя из этого объема, разбавьте 1,0 н. HCl 10 × H₂O в подходящем градуированном цилиндре класса А или мерной колбе. Хорошо перемешайте, проверьте приблизительный pH с помощью pH-бумаги. Наблюдаемый pH должен составлять 1,0-1,1.

Буфер PBS (200 мМ): определите объем буфера, необходимый для всех образцов растворения. Исходя из этого объема, взвесьте 200 ммоль/л NaCl и 200 ммоль/л Na₂HPO₄ и перенесите в сосуд подходящего размера. В этот сосуд добавьте соответствующий объем H₂O. Обработайте раствор ультразвуком до полного растворения всех солей. При необходимости отрегулируйте pH с помощью фосфорной кислоты или 1,0 н. NaOH до 8,9 ± 0,1.

Среда FaSSIF (4,48 мг/мл): к указанной выше среде PBS добавьте 4,48 мг порошка SIF на мл 200 мМ PBS. Хорошо перемешайте, перемешивая магнитной мешалкой, пока весь SIF не перейдет в раствор. Перед использованием дайте постоять два часа при комнатной температуре, а затем предварительно нагрейте до 37°C для испытания на растворение. Если FaSSIF не будет использоваться в день приготовления, храните его в холодильнике (2-8°C) до 4 дней. Достаньте из холодильника по меньшей мере за два часа до использования, убедившись, что раствор достигает 37°C перед использованием.

50 мМ фосфатный буфер, pH=6,8 вес./2% SLS (вес./об.): объедините 6 л воды и 41,4 г одноосновного моногидрофосфата натрия, отрегулируйте до pH 6,8. Добавьте 120 г лаурилсульфата натрия и перемешайте до растворения.

Пример 13 Распадаемость

Распадаемость оценивали в соответствии с USP <701> «Распадаемость» с использованием прибора для распадаемости Varian VK-100. Прибор состоит из невысокого стакана емкостью 1000 мл и корзины-стойки с шестью прозрачными

пробирками с открытым концом. Стакан содержал 750 мл воды обратного осмоса и поддерживался при температуре 37°C (± 2°C). Корзина была полностью погружена в воду с частотой 29-32 цикла в минуту, и время распадаемости таблетки было записано, когда последние видимые вещества таблетки прошли через корзину.

Пример 14 Хрупкость таблеток

Хрупкость определяли по USP <1216> с использованием прибора для определения хрупкости Pharmatron FT 2. Использовалась скорость вращения барабана 25 об./мин. при общем времени вращения 4 минуты. Приемлемая потеря хрупкости по методу USP составляет ≤ 1,0 вес.%.

Пример 15 Твердость и предел прочности таблеток

Прочность на раздавливание таблетки было испытано в соответствии с USP <1217> «Прочность на раздавливание таблетки» с использованием прибора для определения твердости Натоли (S/N 1403029). Толщину и вес таблетки измеряли до оценки прочности на раздавливание таблетки, так как это разрушительный процесс. Таблетки помещали в автоматическое устройство для разрушения и измеряли прочность на раздавливание таблетки в килограмм-сила/ килопонд (кПа). Предел прочности таблеток для стандартных круглых вогнутых (SRC) и продолговатых таблеток рассчитывался (в МПа) на основе следующих уравнений:

$$\text{Уравнение 2: Прочность таблетки на разрыв (SRC)} = \frac{10P}{\pi D^2 \left(2,84 \frac{t}{D} - 0,126 \frac{t}{W} + 3,15 \frac{W}{D} + 0,01 \right)}$$

Уравнение

3:

$$\text{Прочность таблетки на разрыв (продолговатая)} = \frac{2}{3} \left(\frac{10P}{\pi D^2 \left(2,84 \frac{t}{D} - 0,126 \frac{t}{W} + 3,15 \frac{W}{D} + 0,01 \right)} \right)$$

где P=нагрузка разрушения, D=ширина таблетки, t=толщина таблетки, W=толщина полосы (K.G. Pitt and M.G. Heasley. “Determination of the tensile strength of elongated tablets.” Powder Technology, vol. 238 (2013) pp. 169-175.)

Пример 16 Распределение частиц по размерам с помощью ситового анализа

Распределение частиц по размерам определяли аналитическим методом просеивания, аналогичным USP <786>. Для оценки материала использовали встряхиватель сит RO-TAP RX-29-E (W.S. Tyler). Используемые экраны и рабочие параметры можно найти ниже в таблице 8.

Таблица 8. Оборудование и параметры для анализа гранулометрического состава методом аналитического просеивания

Параметр	Значение
Изготовительно оборудования	W.S. Tyler
Модель встряхивателя для сит	RO-TAP RX-29-E
Режим встряхивателя	Грубый
Время работы	5 мин.
Экран № 1	20 меш (841 мкм)

Экран № 2	30 меш (595 мкм)
Экран № 3	40 меш (420 мкм)
Экран № 4	60 меш (250 мкм)
Экран № 5	120 меш (125 мкм)
Экран № 6	200 меш (74 мкм)

Пример 17 Анализ соединений и оценка свойств

Термические свойства, включая температуру плавления (T_m), температуру стеклования (T_g) и температуру кристаллизации (T_c) кристаллической формы Н соединения 1 (безводной/не содержащей сольватов), измеряли с помощью MDSC. Первоначально измеряли T_m соединения 1, выполняя стандартное линейное изменение скорости нагрева $10^\circ\text{C}/\text{мин.}$, и наблюдали разложение расплава с эндотермическим пиком плавления при 257°C . T_g измеряли методом плавления-закалки, нагревая соединение 1 выше температуры плавления и быстро охлаждая в жидком азоте, чтобы улавливать расплавленный материал в аморфном состоянии. Полученный образец анализировали с помощью MDSC, и наблюдали T_g 130°C (фиг. 1А-В/таблица 9) без наблюдаемых пиков кристаллизации или явных явлений плавления при последующем повышении аморфности до 275°C . Было получено отношение T_m/T_g 1,32, что указывает на умеренную физическую стабильность. Отношение T_m/T_g в сочетании со стабильным аморфным API (до 200°C) указывает на возможность получения аморфных дисперсий с более высокой загрузкой лекарственного средства с приемлемой физической стабильностью.

Таблица 9. Краткое описание термических свойств кристаллического соединения 1 в форме свободного основания Н

Материал	Партия	T_g	T_m
Соединение 1	A05313-058P1	130°C	257°C

Дифрактограмму кристаллической формы соединения 1 получали с использованием XRPD (фиг. 2). Дифрактограмма насыпного API указывает на кристаллический материал, что согласуется с термическим анализом.

Морфология поверхности насыпных частиц API была охарактеризована с помощью сканирующей электронной микроскопии. SEM-изображение на фиг. 3 показывает изображения API соединения 1 с увеличением 500х, 1500х и 5000х. Морфология API состоит из агломератов более мелких частиц API с различной морфологией кристаллов.

Органическую растворимость соединения 1 определяли визуально в обычных растворителях для распылительной сушки (таблица 10), и использовали партию соединения 1 AC5313-058P1.

Таблица 10. Растворимость кристаллической формы Н основной массы соединения 1 в органических растворителях, определенная визуально

Система растворителя	Соединение 1 Видимая растворимость (вес.%)	Наблюдение
----------------------	--	------------

Метанол	>1,0	Нерастворимо
Метиленхлорид (ДХМ)	>1,0	Нерастворимо
Ацетон	>1,0	Нерастворимо
Тетрагидрофуран (ТГФ)	>1,0	Нерастворимо
Метилэтилкетон (МЕК)	>1,0	Нерастворимо
95:5 ацетон:вода	>1,0	Нерастворимо
90:10 ДХМ:метанол	1,0-1,5	Растворимо ¹
80:20 ДХМ:метанол	1,0-1,5	Растворимо ¹
50:50 ДХМ:метанол	>1,0	Нерастворимо
60:40 ДХМ:метанол	2,0-3,0	Растворимо ¹

¹Прозрачный раствор получали при нагревании до 40°C.

3,0% соединения 1 растворяли в смеси 60:40 ДХМ:метанол при нагревании до 40°C через ~ 2 часа. При снятии с нагрева API вылетает через 5 минут. Затем готовили раствор (% мас./мас.), содержащий 2,0% соединения 1, и нагревали до 40°C, при этом твердые вещества немедленно растворялись. Затем 2,0% раствор сняли с огня, где API, казалось, вылетел через ~ 2 часа. Нагретый (40°C) 60:40 ДХМ:метанол был назначен в качестве ведущей системы растворителей при максимальной активной загрузке 2,0% соединения 1 в растворе.

Пример 18 Целенаправленный скрининг твердых дисперсных полимеров: изготовление составов, высушенных распылением

Возможные дисперсии были изготовлены с использованием соединения 1 партии AC5313-058P1. Для проверки осуществимости были выбраны пять составов SDI соединения 1. Эти составы были выбраны на основе предыдущих данных, предоставленных Goldfinch Bio, где приемлемые результаты РК были получены с использованием 25:75 соединение 1:HPMCAS-L SDI. Выбранные возможные дисперсии были разработаны для определения максимальной загрузки соединения 1 и оценки характеристик дисперсий на основе HPMCAS-M. Краткое изложение параметров высушивания распылением (таблица 11) и сухих выходов извлеченного SDI (таблица 12) можно найти ниже. После добавления API растворы для опрыскивания выглядели янтарными и прозрачными.

Таблица 11. Краткое описание параметров распылительной сушки, использованных для осуществимости соединения 1.

Параметр	Значение
Распылительная сушилка	Buchi B290
Циклон	Высокая производительность
Система растворителя	60:40 ДХМ:метанол
Температура раствора	40 °C

Размер партии, активный	9 г соединения 1
Состав раствора	3-7%
Давление распыления	25 фунтов/кв. дюйм
Скорость подачи раствора	15 мл/мин.
Температура на входе	77-105°C
Температура на выходе	45 °C
Вторичное высушивание	24 ч. при 40°C

Таблица 12. Сводная информация о выходе состава для распылительной сушки.

Составы	Партия №	Сухой выход (%)
25:75 соединение 1:HPMCAS-M	G8-854-4	80
50:50 соединение 1:HPMCAS-M	G8-854-5	66
66:34 соединение 1:HPMCAS-M	G8-854-6	76
25:75 соединение 1:HPMCAS-L	G8-854-7	60
50:50 соединение 1:HPMCAS-L	G8-854-8	66

Пример 19 Целенаправленный скрининг твердых дисперсных полимеров: характеристика состава, высушенного распылением

Исходные составы SDI были охарактеризованы с помощью порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), сканирующей электронной микроскопии (SEM), модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (MSDC), парофазной газовой хроматографии (GC-HS) и тестов растворения *in vitro* без погружения.

Для удаления остаточного растворителя после сушки распылением использовали процесс вторичной сушки в лотке. В этой операции «влажный» SDI нагревали до 40°C и хранили в конвекционной печи с люльками в течение 24 часов. Анализ равновесной паровой фазы в газовом хроматографе (ГХ) использовали для измерения остаточных растворителей, оставшихся в SDI-материале соединения 1 после вторичной сушки. Остаточный растворитель во всех составах был ниже пределов ДХМ (600 ppm) и MeOH (3000 ppm), установленных Международной конференцией по гармонизации (ICH). В таблице 13 показаны результаты по остаточному растворителю для возможных составов.

Таблица 13. Краткое описание результатов газовой хроматографии для свободного пространства над продуктом SDI соединения 1 после вторичной сушки.

Составы	Партия №	Остаточный растворитель (ppm)
25:75 соединение 1:HPMCAS-M	G8-854-4	MeOH: <400; ДХМ: не обнаружено
50:50 соединение 1:HPMCAS-M	G8-854-5	MeOH: <400; ДХМ: не обнаружено
66:34 соединение 1:HPMCAS-M	G8-854-6	MeOH: <400; ДХМ: не обнаружено
25:75 соединение 1:HPMCAS-L	G8-854-7	MeOH: <400; ДХМ: не обнаружено

50:50 соединение 1:HPMCAS-L	G8-854-8	MeOH: <400; ДХМ: не обнаружено
-----------------------------	----------	--------------------------------

Первоначальная характеристика с помощью XRPD показывает, что 50 и 66% SDI соединения 1 показали кристаллические пики, а все 25% SDI были аморфными (фиг. 4).

Термический анализ, выполненный с помощью MDSC, был выполнен на двух аморфных 25% дисперсиях соединения 1. DSC показала, что обе дисперсии имели единую T_g (фиг. 5A-B), что указывает на тщательно перемешанную аморфную твердую дисперсию с хорошей однородностью (таблица 14). Чтобы гарантировать долгосрочную физическую стабильность, SDI следует хранить при температуре ниже T_g при заданных условиях хранения, чтобы подвижность лекарственного средства в прозрачной дисперсии была низкой.

Таблица 14. Данные MDSC для аморфных 25% дисперсий соединения 1 в HPMCAS-M и HPMCAS-L

Составы	Партия №	Измеренная T_g (°C)
25:75 соединение 1:HPMCAS-M	G8-854-4	91
25:75 соединение 1:HPMCAS-L	G8-854-8	91

Характеристики растворения материала SDI и кристаллического соединения 1 испытывали в тесте Patheon на растворение без погружения (фиг. 6 и таблица 15). Тест на растворение используется для измерения перенасыщения лекарственного средства над растворимостью кристаллического соединения 1 в биорелевантной кишечной среде (FaSSIF) после 30 минут воздействия среды с низким pH. Во время испытания образцы переводятся с 0,1 н. HCl [теоретическое C_{max} =1000 мкА/мл] на FaSSIF [теоретическое C_{max} =500 мкА/мл]. План этого эксперимента состоит в том, чтобы расположить по порядку и выбрать ведущие составы.

Все составы SDI обеспечивали увеличение AUC по сравнению с кристаллическим API, где 25% в HPMCAS-M показали лучшие характеристики. Как и ожидалось, концентрации свободных лекарственных средств были ниже, чем у аналогов. Уровни свободного лекарственного средства были постоянно ниже, чем в образцах общего количества лекарственного средства, и были постоянными для разных композиций в процентном отношении к общему количеству лекарственного средства. Выбранные ведущие составы составляли 25% и 50% нагрузки лекарственного средства в HPMCAS-M и 25% нагрузки лекарственного средства в HPMCAS-L.

Таблица 15. Тест на растворение без оседания 0,1 н. HCl/FaSSIF для SDI осуществимости соединения 1 по сравнению с чистой кристаллической формой и соединения 1

Образец	№ партии	Всего лекарственного средства	Всего лекарственного средства	Всего лекарственного средства	Всего лекарственного средства	Увеличение AUC по сравнению
---------	----------	-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	-----------------------------

		C_{max}GB (мкгА/мл)	C_{max}FaSSIF (мкгА/мл)^a	AUC₃₅₋₂₁₀FaSSIF (мин*мкгА/мл)^c	C₂₁₀ (мкА/мл)^b	ню с API AUC
API соединения 1	A05313- 058P1	99	3,6	600	3,5	0,4
25% соединение 1:HPMCAS -М	G8-854- 4	66	60,6	6500	28,1	4,6
50% соединение 1:HPMCAS -М	G8-854- 5	46	30,9	3900	20,0	2,8
66% соединение 1:HPMCAS -М	G8-854- 6	32	30,9	3400	15,8	2,4
25% соединение 1:HPMCAS -L	G8-854- 8	32	34,8	3400	17,1	2,4
50% соединение 1:HPMCAS -L	G8-854- 7	37	21,1	2600	14,9	1,9

^aC_{max FaSSIF}=максимальная концентрация лекарственного средства после переноса в FaSSIF

^bC₂₁₀=концентрация лекарственного средства через 180 минут после переноса в FaSSIF

^cAUC_{35-210 FaSSIF}=площадь под кривой после переноса в FaSSIF от 35 до 210 минут

Ведущие составы SDI испытывали методом динамической сорбции паров, где дисперсия соединения 1: HPMCAS-M в соотношении 50:50 демонстрирует наименьшую адсорбцию воды из-за более низкой концентрации полимера. Все образцы демонстрируют небольшой гистерезис при десорбции (фиг. 7).

Пример 20 Целенаправленный скрининг твердых дисперсных полимеров:
возможное повторное распыление

Партия соединения 1, использованная для повторного распыления, представляла собой TJ-GDF-9815-0-A-1. Из-за незначительной кристалличности, наблюдаемой с помощью XRPD загрузочных дисперсий 50% и 66% соединения 1, были изготовлены три дополнительных пригодных состава. Составы для повторного распыления можно увидеть в таблице 16.

Таблица 16. Краткое изложение возможных выходов составов для повторного распыления и присвоенных номеров партий

Составы	Партия №	Сухой выход (%)
25:75 соединение 1:HPMCAS-M	G8-854-13	85
50:50 соединение 1:HPMCAS-M	G8-854-14	56
50:40:10 соединение 1:HPMCAS-M:витамин E TPSG	G8-854-15	59

Растворы для опрыскивания выглядели коричневыми и непрозрачными после добавления API, что указывало на разницу в растворимости партии API по сравнению с первой группой возможных спреев. Партии G8-854-13 и 14 распыляли при повышенной температуре на выходе (60°C), чтобы уменьшить влияние областей, богатых API, в частицах SDI. Партия G8-854-10 включала витамин E TPGS для уменьшения кристалличности и распылялась при температуре на выходе 40°C из-за низкой температуры плавления TPGS (воск при комнатной температуре). Следы XRPD повторного распыления и исходной дисперсии соединения 1: HPMCAS-M в соотношении 25:75 можно увидеть на фиг. 8. Оба 50% повторные распыления, по-видимому, имеют кристаллические пики, аналогичные исходным SDI, где повторно распыленная 25% дисперсия, по-видимому, имеет очень слабый кристаллический пик около 26° 2-тета. Эти данные подтверждают наблюдение, что новая партия API не была полностью растворена в растворе для распыления.

Пример 21 Целенаправленный скрининг твердых дисперсных полимеров:
ускоренная стабильность SDI

Чтобы быстро оценить физическую и химическую стабильность составов SDI соединения 1, ведущие дисперсии (25:75 соединение 1: HPMCAS-M и 25:75 соединение 1: HPMCAS-L) выдерживали в течение 4 недель при 40°C/75% RH и 50°C/75% RH в открытых и закрытых конфигурациях упаковки с влагопоглотителем (протокол стабильности RD-ST-18-940). SDI оценивались на предмет изменений:

Аморфное физическое состояние по данным XRPD

Химическая стабильность по данным ВЭЖХ

Первоначальный XRPD-анализ выдержанных образцов SDI через 2 недели показывает, что все составы SDI в закрытом состоянии с осушителем оставались аморфными, в то время как открытое состояние демонстрировало рост кристаллов в 50%

дисперсий при 40°C/75% RH и 50°C/75% RH (фиг. 9-10).

Дополнительное тестирование XRPD было выполнено на SDI через 4 недели, и все образцы в закрытом состоянии остались аморфными. В агрессивных открытых условиях при 40 и 50°C наблюдались пики кристаллов, но, по-видимому, не наблюдалось дальнейшего роста кристаллов. SDI при 25°C/60% RH в открытом состоянии были аморфными через 4 недели (фиг. 11-12).

Анализ чистоты 25:75 соединение 1: HPMCAS-M через 4 недели показал отсутствие роста примесей в закрытом состоянии, и профиль примесей соответствует исходному API. Открытые условия показали значительный рост примесей при RRT 0,34, 0,82, 0,91 и 0,96 (таблицы 17 и 18), что указывает на то, что для защиты длительного хранения SDI рекомендуется использовать защитную упаковку.

Таблица 17. Результаты чистоты 25:75 соединение 1: HPMCAS-M SDI после 4 недель повышенной стабильности.

RRT	API соединения 1, партия: A05313- 058P1	25% соединение 1:HPMCAS-M SDI, партия: G8-854-4			
		t=4 недели, окружающая среда закрытый	t=4 недели, 25/60 Закрыто	t=4 недели, 40/75 Закрыто	t=4 недели, 50/75 Закрыто
0,34	0,22%	0,21%	0,21%	0,21%	0,21%
0,36	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%
0,37	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,39	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,44				Обнаружено, <0,05%	
0,48					Обнаружено, <0,05%
0,56	Обнаружено, <0,05%	0,05%	0,06%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,66	0,05%	0,06%	0,07%	0,06%	0,06%
0,68		Обнаружено, <0,05%	0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,72				Обнаружено, <0,05%	
0,80	Обнаружено,	Обнаружено,	Обнаружено,	Обнаружено,	Обнаружено,

	<0,05%	<0,05%	<0,05%	<0,05%	<0,05%
0,85	0,65%	0,65%	0,65%	0,65%	0,65%
0,88		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,91	0,07%	0,06%	0,06%	0,07%	0,06%
1,02	0,32%	0,32%	0,33%	0,33%	0,32%
1,04		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
1,10	0,07%	0,06%	0,06%	0,06%	0,06%
1,13	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
1,25		Обнаружено, <0,05%			Обнаружено, <0,05%
Всего	1,47%	1,49%	1,57%	1,47%	1,45%
Содержани е основного вещества (мас. %)	100,0	22,0	24,8	24,1	24,1

Таблица 18. Результаты чистоты 25:75 соединение 1: HPMCAS-M SDI после 4 недель ускоренной стабильности.

RRT	API соединения 1, партия: A05313- 058P1	25% соединение 1:HPMCAS-M SDI, партия: G8-854-4			
		t=4 недели, окружающая среда закрытый	t=4 недели, 25/60 открыто	t=4 недели, 40/75 открыто	t=4 недели, 50/75 открыто
0,34	0,22%	0,21%	0,22%	0,25%	0,42%
0,36	0,09%	0,09%	0,09%	0,11%	0,18%
0,37	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,39	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,56	Обнаружено, <0,05%	0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%

0,66	0,05%	0,06%	0,06%	0,06%	0,06%
0,68		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,78				Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,80	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,82			Обнаружено, <0,05%	0,08%	0,49%
0,84				Обнаружено, <0,05%	0,06%
0,85	0,65%	0,65%	0,62%	0,58%	0,49%
0,86			Обнаружено, <0,05%	0,07%	0,23%
0,88		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	
0,89			Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	
0,91	0,07%	0,06%	0,18%	0,39%	1,09%
0,95			Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	0,11%
0,96			0,05%	0,13%	0,21%
1,02	0,32%	0,32%	0,31%	0,32%	0,31%
1,04		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
1,10	0,07%	0,06%	0,07%	0,08%	0,13%
1,13	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	
1,21					Обнаружено, <0,05%
1,25		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	
Всего	1,47%	1,49%	1,61%	2,08%	3,77%
Содержани	100,0	22,0	23,6	23,0	21,1

е основного вещества (мас. %)					
-------------------------------------	--	--	--	--	--

Аналогичные результаты наблюдались при анализе чистоты 25:75 соединение 1: HPMCAS-L SDI через 4 недели. Рост примесей не наблюдался ни в одном закрытом состоянии, и значительное количество примесей во всех открытых условиях с ростом происходило при RRT 0,82, 0,91 и 0,96. (Таблицы 19 и 20).

Таблица 19. Результаты чистоты 25:75 соединение 1: HPMCAS-L SDI после 4 недель ускоренной стабильности.

RRT	API соединения 1, партия: A05313- 058P1	25% соединение 1:HPMCAS-L SDI, партия: G8-854-8			
		t=4 недели, окружающа я среда закрытый	t=4 недели, 25/60 Закрыто	t=4 недели, 40/75 Закрыто	t=4 недели, 50/75 Закрыто
0,34	0,22%	0,22%		0,21%	
0,36	0,09%	0,09%	0,07%	0,09%	0,07%
0,37	Обнаружен о, <0,05%	Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%	
0,39	Обнаружен о, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,44		Обнаружено, <0,05%			Обнаружено, <0,05%
0,56	Обнаружен о, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,66	0,05%	0,07%	0,07%	0,07%	0,06%
0,68		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,80	Обнаружен о, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,85	0,65%	0,65%	0,65%	0,65%	0,65%
0,88		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,91	0,07%	0,06%	0,05%	0,06%	0,06%
1,02	0,32%	0,31%	0,31%	0,32%	0,31%
1,04		Обнаружено,	Обнаружено,	Обнаружено,	Обнаружено,

		<0,05%	<0,05%	<0,05%	<0,05%
1,10	0,07%	0,06%	0,06%	0,06%	0,07%
1,13	Обнаружено, о, <0,05%	Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
1,25		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%		
Всего	1,47%	1,44%	1,21%	1,45%	1,21%
Содержание основного вещества (мас. %)	100,0	25,0	24,2	24,2	21,9*

Таблица 20. Результаты чистоты 25:75 соединение 1: HPMCAS-L SDI после 4 недель ускоренной стабильности.

RRT	API соединения 1, партия: A05313- 058P1	25% соединение 1:HPMCAS-L SDI, партия: G8-854-8		
		t=4 недели, окружающая среда закрытый	t=4 недели, 25/60 открыто	t=4 недели, 40/75 открыто
0,34	0,22%	0,22%	0,22%	0,26%
0,36	0,09%	0,09%	0,09%	0,12%
0,37	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,39	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,44		Обнаружено, <0,05%		
0,48			Обнаружено, <0,05%	
0,56	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,66	0,05%	0,07%	0,06%	0,07%
0,68		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,80	Обнаружено,	Обнаружено,	Обнаружено,	Обнаружено,

	<0,05%	<0,05%	<0,05%	<0,05%
0,82			Обнаружено, <0,05%	0,08%
0,85	0,65%	0,65%	0,62%	0,58%
0,86			Обнаружено, <0,05%	0,08%
0,88		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,89			Обнаружено, <0,05%	
0,91	0,07%	0,06%	0,22%	0,41%
0,95			Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,96			0,06%	0,12%
1,02	0,32%	0,31%	0,31%	0,32%
1,04		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
1,10	0,07%	0,06%	0,07%	0,09%
1,13	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%
1,25		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	
Всего	1,47%	1,44%	1,66%	2,12%
Содержание основного вещества (мас. %)	100,0	25,0	22,0	23,0

Данные об ускоренной стабильности показывают, что рост примесей соединения 1 обусловлен по меньшей мере частично воздействием влаги. Профиль примесей не имеет существенных различий, поэтому 25:75 соединение 1: HPMCAS-M SDI было выбрано в качестве ведущего для прогресса в разработке таблеток из-за его характеристик в тесте на растворение без погружения.

Пример 22 Промежуточная демонстрационная партия, высушенная распылением

Партия соединения 1 использовалась; TJ-GDF-9815-0-A-1 (кристаллическая форма

Н). Номинальный состав SDI был адаптирован для полупромышленной распылительной сушилки MS-150 и вакуумной сушилки Ekato для вторичной сушки. Основная формула представлена в таблице 21. Размер партии 14 кг SDI, 200 кг раствора.

Таблица 21. Основная формула 25:75 соединение 1:HPMCAS-M SDI

Компонент, класс	Единица состава		Количество (кг)
	Твердое вещество/растворитель вес. %	Раствор вес. %	
Соединение 1, NA	25,00	1,75	3,50
HPMCAS-MG	75,00	5,25	10,50
Всего твердых веществ:	100,00	7,00	14,00
ДХМ, NF	60,00	55,80	111,60
Метанол, ВЭЖХ	40,00	37,20	74,40
Всего раствора:	100,00	100,00	200,00

Параметры демонстрационной партии можно увидеть в таблице 22.

Таблица 22. Параметры процесса распылительной сушки на распылительной сушилке MS-150 для демонстрационной партии SDI соединения 1

Параметр	Значение
Температура раствора (°C)	37,5 ± 2,5
Скорость потока сушильного газа (кг/час)	170
Давление распыления (бар)	3,4
Скорость потока раствора (кг/час)	9,0
Температура входа (°C)	105
Температура выхода (°C)	60
Температура конденсатора (°C)	-17

Конечный технологический выход составил 81% и учитываемость 85%. Рекомендуемые условия обработки для обработки согласно GMP можно увидеть в таблице 23.

Таблица 23. Рекомендуемые параметры процесса распылительной сушки для 25:75 соединение 1: HPMCAS-M SDI

Параметр	Значение
Распылительная сушилка	Anhydro MS-150
Распылитель	Системы распыления 40100AB/120 (наконечник сопла без канавки)
Состав SDI	25:75 соединение 1:HPMCAS-M

Система растворителя (вес.%)	60:40 ДХМ:метанол
Загрузка твердых веществ (вес.%)	7,00
Температура раствора (°C)	37,5 ± 2,5
Температура входа, T _{in} (°C)	105,0 ± 20,0
Температура выхода, T _{out} (°C)	60,0 ± 5,0
Температура застывания конденсатора (°C)	-35,0
Скорость подачи раствора (кг/час)	10,0
Скорость потока сушильного газа (кг/час)	170,0
Давление распыления (бар)	3,0 ± 1,0
Температура Ekato (°C)	40 °C
Настройка вакуума Ekato (мбар)	-900
Скорость мешалки Ekato (об./мин.)	20
Время высушивания Ekato (°C)	≥ 8 часов
Целевой уровень остаточного растворителя, согласно ICH	ДХМ: <600 ppm; Метанол: <3000 ppm

При производстве согласно GMP рекомендуется использовать наконечник сопла, предотвращающий обтесывание.

Пример 23 Аналитическое испытание демонстрационной партии SDI соединения 1

Демонстрационная партия SDI соединения 1 была протестирована на внешний вид, активность/родственные вещества, содержание воды, остаточный растворитель, T_g, аморфный характер, гранулометрический состав, морфологию частиц и насыпную/дискретную плотность. Все результаты были занесены в Сертификат тестирования (CoT), и его можно увидеть на фиг. 13.

Пример 24 Демонстрационный периодический раствор и стабильность влажного SDI

Образец раствора для распыления из партии D-18-078 был собран перед сушкой распылением для определения максимального времени выдержки раствора. Образец раствора выдерживали при 40°C и тестировали при t=0, 1, 5, 9 и 15 дней на предмет содержания основного вещества/сопутствующих веществ и внешнего вида. Раствор для распыления был стабильным в течение 5 дней, и распадаемость наблюдалась в 9 и 15 дневные моменты времени. Распадаемость наблюдалась при RRT=0,85, 0,86, 0,92, 0,94, 0,96, 1,47, 1,52 и 1,56. В течение 15 дней раствор оставался «прозрачно-оранжевым» по цвету. Стабильность раствора для распыления была повторно проверена с повторными измерениями для подтверждения результатов (фиг. 14).

Профиль распадаемости при повторном испытании был аналогичен первоначальному испытанию раствора для распыления. На основании данных повторных испытаний раствора для распыления была назначена консервативная 3-дневная стабильность раствора для распыления при 40°C.

Влажный SDI был протестирован на внешний вид, содержание основного вещества/сопутствующие вещества, морфологию частиц и аморфный характер при $t=0, 1, 5, 9$ и 15 дней при комнатной температуре. Тестирование было необходимо для определения максимального времени выдержки влажного SDI перед вторичной сушкой в вакуумной сушилке Ekato. На протяжении всего тестирования внешний вид оставался «не совсем белым дубильным порошком». Результаты анализа влажного SDI на содержание основного вещества/сопутствующих веществ можно увидеть на фиг. 15A и 15B.

Влажный SDI был химически стабильным в течение по меньшей мере 15 дней при комнатной температуре. Влажный SDI оставался аморфным по данным XRPD, и морфология частиц, по-видимому, не изменилась через 15 дней (фиг. 16 и 17).

Кристалличность наблюдалась при $\sim 26^\circ$ 2-тета на протяжении всей стабильности и начального влажного SDI. Пик при 26° 2-тета не увеличивался.

SDI имеет типичную морфологию сжатой сферы без наблюдаемой кристалличности. Морфология влажного SDI за пятнадцать дней эквивалентна морфологии высушенного SDI без наблюдаемых изменений стабильности.

Пример 25 Разработка прототипа таблетки соединения 1

Для оценки совместимости вспомогательных веществ и физических свойств таблеток были выбраны четыре состава таблеток. Наполнитель (маннит или лактоза) и суперразрыхлитель (кроскармеллоза натрия или кросповидон) были изменены, чтобы найти лучшую комбинацию. Составы представлены в таблице 24.

Таблица 24. Составы прототипов таблеток соединения 1 для оценки совместимости наполнителей и физических свойств таблеток. Дозировка таблетки составляет 50 мг соединения 1 при общем весе таблетки 400 мг.

Компонент	% вес./вес.			
25:75 соединение 1:HPMCAS-M (SDI)	50,00	50,00	50,00	50,00
Avicel PH-101 (микrokристаллическая целлюлоза)	21,00	21,00	21,00	21,00
Fast Flo №316 (лактоза)	21,00	21,00	--	--
Pearlitol 100SD (маннит)	--	--	21,00	21,00
Kollidon CL (кросповидон)	--	6,00	--	6,00
Ac-Di-Sol (кроскармеллоза натрия)	6,00	--	6,00	--
Cab-O-Sil (диоксид кремния)	1,00	1,00	1,00	1,00
PRUV (стеарилфумарат натрия)	1,00	1,00	1,00	1,00
Всего:	100,00	100,00	100,00	100,00

Номер партии	G8-854-16-1	G8-854-16-2	G8-854-17-1	G8-854-17-2
--------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Были изготовлены таблетки с концентрацией соединения 1 50 мг и общим весом таблеток 400 мг. Составы прототипа были изготовлены с помощью втулки и мельницы для имитации процесса сухой грануляции. Схема технологического процесса представлена на фиг. 18.

Внутригранулярная смесь была скомкована до твердой фракции ~ 0,70 с помощью 0,875-дюймового инструмента с плоской поверхностью. (Предполагается, что истинная плотность смесей прототипа составляет 1,35 г/см³). Затем компакты измельчали на мельнице Vector TFC-Micro с размером сита 20 меш. Таблетки-прототипы были изготовлены на ручном прессе Natoli Single Station. Профили таблеттируемости, сдавливаемости, прессуемости и распадаемости были получены для всех составов с использованием модифицированного овального инструмента размером 0,2505 дюйма x 0,5385 дюйма в диапазоне сжатия 50-300 МПа (фиг. 19). (См. фиг. 31-32 с соответствующими чертежами инструментов.)

Все составы имеют схожие профили сжатия, что, вероятно, продиктовано высоким уровнем SDI. Составы таблетки достигают высокой прочности на раздавливание при относительно низком давлении сжатия. Ac-Di-Sol является гораздо более эффективным разрыхлителем, чем Kollidon CL. Составы, содержащие Kollidon CL, имеют гораздо более крутой наклон профиля распадаемости. Колебания давления сжатия могут вызвать большую разницу во времени распадаемости и потенциально повлиять на растворение. Составы, содержащие Ac-Di-Sol, были выбраны для исследований ускоренной стабильности и основаны на исследовании растворения и РК супо с одной таблеткой 50 мг на голодных животных. Более низкая скорость растворения таблеток, содержащих кросповидон, также наблюдалась с ~ 50% снижением AUC по сравнению с таблетками, содержащими Ac-Di-Sol. Разницы между таблетками, содержащими лактозу, и таблетками, содержащими маннит, не наблюдалось.

Пример 26 Ускоренная стабильность прототипа таблетки соединения 1

Выбранные прототипы таблетки (лактоза/Ac-Di-Sol и маннит/Ac-Di-Sol) помещали в режим повышенной стабильности и хранили при 40°C/75% RH и 25°C/60% RH в открытых и закрытых условиях. Таблетки были протестированы на предмет содержания основного вещества/сопутствующих веществ, растворения без погружения и распадаемости через 4 недели. Данные содержания основного вещества/сопутствующих веществ для обеих таблеток можно увидеть в таблицах 25 и 26.

Таблица 25. Содержание основного вещества и сопутствующие вещества таблеток-прототипов соединения 1, содержащих лактозу/Ac-Di-Sol, после 4 недель увеличенной стабильности.

Материал	API соединения	50 мгА таблетки соединения 1/лактоза/Ac-Di-Sol, 400 мг
----------	----------------	--

	1				
Партия №	TJ-GDF-9815-0-A-1	G8-854-16-1			
Условие хранения	Комнатная температура	4 недели/25°C/60%RH/закрыто	4 недели/40°C/75%RH/закрыто	4 недели/25°C/60%RH/открыто	4 недели/40°C/75%RH/открыто
Конфигурация упаковки	Герметичный мешок LDPE	Таблетки во флаконе из полиэтилена высокой плотности объемом 75 см ³ с индукционной термосваркой с 1 г осушителя силикагеля		Таблетки во флаконе из полиэтилена высокой плотности объемом 75 см ³ без крышки	
RRT					
0,34	0,23%	0,23%	0,22%	0,23%	0,27%
0,36	0,11%	0,11%	0,11%	0,11%	0,14%
0,37	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,38	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,56	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%
0,65	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	
0,68	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,80	0,06%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,85	0,40%	0,38%	0,42%	0,39%	0,38%
0,88		Обнаружено, <0,05%			
0,91	Обнаружено, <0,05%	0,07%	0,07%	0,07%	0,10%
0,96				Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%

				о, <0,05%	<0,05%
1,02	0,07%	0,07%	0,06%	0,06%	0,06%
1,10	Обнаружен о, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%
1,44	Обнаружен о, <0,05%	Обнаружено, <0,05%		Обнаружен о, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
1,47	0,07%	0,07%	0,06%	0,07%	0,07%
1,50	Обнаружен о, <0,05%				Обнаружено, <0,05%
1,58	Обнаружен о, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружен о, <0,05%	0,05%
Всего примесей	0,93%	0,92%	0,96%	0,93%	1,07%
Эффективно сть (% или мгА/ТАВ)	97,70%	48,4±0,1	48,5±0,0	47,8±0,1	49,0±0,3

Таблетки с лактозой/Ас-Di-Sol показали небольшое количество распада при RRT=0,34, 0,36 и 0,91 по сравнению с насыпным API только при 40°C/75% RH в открытом виде. Другие условия показали аналогичные профили примесей по сравнению с API.

Таблица 26. Содержание основного вещества и сопутствующие вещества таблеток-прототипов соединения 1, содержащих маннит/Ас-Di-Sol, после 4 недель увеличенной стабильности.

Материал	API соединен ия 1	50 мг таблетки соединения 1/маннит/Ас-Di-Sol, 400 мг			
Партия №	TJ-GDF- 9815-0-A- 1	G8-854-17-1			
Условие хранения	Комнатна я температу ра	4 недели/25°C/6 0%RH/закр ыто	4 недели/40°C/ 75%RH/закр ыто	4 недели/25°C/ 60%RH/откр ыто	4 недели/40°C/7 5%RH/открыт о
Конфигура ция упаковки	Герметич ный мешок	Таблетки во флаконе из полиэтилена высокой плотности объемом 75 см ³ с		Таблетки во флаконе из полиэтилена высокой плотности объемом 75 см ³ без	

	LDPE	индукционной термосваркой с 1 г осушителя силикагеля		крышки	
RRT					
0,34	0,23%	0,22%	0,23%	0,25%	0,27%
0,36	0,11%	0,11%	0,11%	0,12%	0,14%
0,37	Обнаруже но, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено , <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,38	Обнаруже но, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено , <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,56	Обнаруже но, <0,05%			0,08%	
0,65	Обнаруже но, <0,05%	Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,68	Обнаруже но, <0,05%		Обнаружено , <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,80	0,06%	0,05%	Обнаружено , <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
0,85	0,40%	0,42%	0,45%	0,40%	0,38%
0,91	Обнаруже но, <0,05%	0,06%	0,06%	0,07%	0,10%
0,96				Обнаружено, <0,05%	Обнаружено, <0,05%
1,02	0,07%	0,06%	0,06%	0,06%	0,06%
1,10	Обнаруже но, <0,05%	Обнаружено, <0,05%		Обнаружено, <0,05%	
1,44	Обнаруже	Обнаружено,		Обнаружено,	Обнаружено,

	но, <0,05%	<0,05%		<0,05%	<0,05%
1,47	0,07%	0,07%	0,07%	0,07%	0,07%
1,50	Обнаруже но, <0,05%				
1,58	Обнаруже но, <0,05%	Обнаружено, <0,05%	Обнаружено , <0,05%	Обнаружено, <0,05%	0,05%
Всего примесей	0,93%	0,98%	0,98%	1,04%	1,07%
Эффективн ость (%) или мгА/ТАВ)	97,70%	48,4±0,1	48,5±0,0	47,8±0,1	49,0±0,3

Таблетки с маннитом/Ас-Di-Sol, хранящиеся при 40°C/75% относительной влажности в открытом виде, показали небольшое количество распада, подобное таблеткам с лактозой/Ас-Di-Sol. В других условиях профили были аналогичны насыпному API. Все таблетки из обоих составов соответствовали целевым значениям эффективности.

Оба состава таблеток во всех условиях были протестированы на растворение без погружения, и было обнаружено, что они показали сходные характеристики для общего лекарственного средства и для свободного лекарственного средства (фиг. 20 и 21).

Таблетки показали аналогичное время распадаемости, за исключением открытого состояния при 40°C/75% RH, которое было значительно дольше. Вероятно, это связано с тем, что Ас-Di-Sol и Avicel в составах поглощают влагу и набухают во время стабильности, что означает, что весь разрыхлитель уже активирован. Когда эти таблетки помещают в ванну для распада, отсутствует сила, которая могла бы разбухать и разрушать таблетки. В таблице 27 приведены данные о времени распада и внешнем виде.

Таблица 27. Распадаемость и внешний вид таблеток прототипа соединения 1 через 4 недели увеличенной стабильности.

Образец	№ партии	Условие хранения	Внешний вид	Время распадаемос ти (мм:сс)
50 мг таблетки соединения 1/лактоза/Ас-Di-	G8-854-16- 1	4 недели/25°C/60%RH Н/ЗАКРЫТО	Грязно-белые таблетки	2:50-3:50

Sol, 400 мг		4 недели/40°C/75%RH Н/ЗАКРЫТО	Грязно-белые таблетки	1:30-2:29
		4 недели/25°C/60%RH Н/Открыто	Грязно-белые таблетки	0:45-0:52
		4 недели/40°C/75%RH Н/Открыто	Грязно-белые таблетки	12:50-13:38
		t=0	Грязно-белые таблетки	1:51
50 мг Соединение 1 планшет/маннит/ Ac-Di-Sol, 400 мг	G8-854-17- 1	4 недели/25°C/60%RH Н/ЗАКРЫТО	Грязно-белые таблетки	5:52-6:01
		4 недели/40°C/75%RH Н/ЗАКРЫТО	Грязно-белые таблетки	2:17-2:40
		4 недели/25°C/60%RH Н/Открыто	Грязно-белые таблетки	1:13-1:27
		4 недели/40°C/75%RH Н/Открыто	Грязно-белые таблетки	14:50-16:00
		t=0	Грязно-белые таблетки	1:58

Оба состава таблеток кажутся эквивалентными с точки зрения стабильности и эффективности *in vitro*. РК-тестирование показало, что маннит/Ac-Di-Sol обеспечивают лучшее воздействие и были предназначены для увеличения масштабов. Составы таблеток лактозы и маннита были эквивалентны по воздействию суспензии 25:75 SDD. Исследования стабильности показывают, что упаковка потребует осушитель для защиты таблеток от влаги, что демонстрируется различиями в химической стабильности при 40°C/75% RH в открытых и закрытых конфигурациях бутылок из полиэтилена высокой плотности с осушителем.

Пример 27 Демонстрационная партия таблетки соединения 1: сжатие демонстрационной партии таблетки соединения 1

Демонстрационная партия таблеток соединения 1 была изготовлена на

ротационном прессе Piccola 10 со скоростью колонки 20 об./мин. Были получены профили сжатия и распадаемости, которые сравнили с реализуемыми таблетками соединения 1 (фиг. 22).

Графики таблетированности, сжимаемости и прессуемости показывают, что таблетки-прототипы прочнее таблеток для демонстрационных партий. Это связано с разницей во времени выдержки между двумя процессами (ротаторный таблеточный пресс имеет значительно меньшее время выдержки). Профили распадаемости прототипов 50 мг и таблеток демонстрационной партии 100 мг, по-видимому, перекрываются там, где наблюдается резкое увеличение давления при сжатии 150-200 МПа. Таблетки соединения 1 по 20 мг не показывают резкого увеличения в испытанном диапазоне сжатия и имеют более надежную область эффективных режимов. Дополнительное испытание растворения проводили на таблетках 100 мг соединения 1 при 200 и 250 МПа (фиг. 23-25), чтобы определить, повлияет ли резкое увеличение времени распада на высвобождение.

Степень высвобождения между таблетками на 200 и 250 МПа была одинаковой, однако начальная скорость была немного выше для таблеток, прессованных на 200 МПа. Профили высвобождения аналогичны профилям насыпного демонстрационного материала партии на CoT (приложение E). Супо РК также выполняли, когда не наблюдали разницы в σ_{max} AUC по сравнению с номинальным давлением сжатия 175 МПа. Профили хрупкости для демонстрационных партий таблеток показывают низкие значения хрупкости при давлении сжатия более 100 МПа (фиг. 26).

Скорость деформации тестировали на таблетках 20 мг соединения 1 при скорости вращения таблетки 30 и 40 об./мин. Прочность таблеток на раздавливание оставалась постоянной при всех испытанных скоростях. Состав, по-видимому, не чувствителен к скорости деформации на ротационном прессе Piccola с 10 станциями при скоростях 20-40 об./мин. (фиг. 27-28).

Целевое сжатие 20 мг таблеток соединения 1 составляло 225 ± 25 МПа и 175 ± 25 МПа для таблеток 100 мг. Начальные/средние/конечные образцы были собраны во время сжатия и были испытаны на вес, толщину, прочность на раздавливание, распадаемость и хрупкость. Согласованные значения наблюдались по всем образцам. Данные о хрупкости и распадаемости представлены в таблицах 28 и 29.

Таблица 28. Время распадаемости начальных, средних и конечных образцов для таблеток демонстрационных партий 20 и 100 мг соединения 1

Дозировка таблетки	Образец	Первое время (м:с)	Последнее время (м:с)
20 мг соединения 1	Начальный	02:39,0	03:41,0
	Средний	01:26,0	03:17,0
	Конечный	01:28,0	04:08,0
100 мг соединения 1	Начальный	02:23,0	02:50,0
	Средний	02:17,0	03:21,0

	Конечный	02:21,0	02:43,0
--	----------	---------	---------

Таблица 29. Хрупкость начальных, средних и конечных образцов для таблеток демонстрационных партий 20 и 100 мг соединения 1

Дозировка таблетки	Образец	Изначальный вес (г)	Конечный вес (г)	% потерь
20 мг соединения 1	Начальный	6,4790	6,473	0,0926
	Средний	6,5010	6,492	0,1384
	Конечный	6,4850	6,478	0,1079
100 мг соединения 1	Начальный	8,0400	8,035	0,0622
	Средний	8,0090	8,005	0,0499
	Конечный	7,7400	7,735	0,0646

Таблетки имеют пестрый вид из-за грязно-белого цвета SDI, который контрастирует с белым цветом экстрагранулярных компонентов (фиг. 29). Неравномерная окраска также может быть уменьшена за счет лент уплотнения между прессующими роликами до более низкой твердой фракции.

Все образцы таблеток распадались в течение ~ 1-4 минут и становились хрупкими. Вес таблетки оставался постоянным, и никаких проблем с текучестью порошка не наблюдалось во время сжатия таблеток обеих дозировок. Составной образец каждой партии таблеток (n=50) анализировали на вес, при котором были обнаружены плотные распределения. Средний вес таблетки был на заданном уровне, и только две таблетки имели отклонение по массе за пределами 5% (обе по 20 мг соединения 1) (фиг. 30).

Краткое описание по обеим партиям можно увидеть в таблице 30.

Таблица 30. Краткие сведения демонстрационной партии таблеток соединения 1, 20 и 100 мг.

Дозировка таблетки	20 мг соединения 1	100 мг соединения 1
№ партии таблеток	G8-854-34	G8-854-36
№ станций	10	10
Форма оснастки ⁴	0,3125" SRC	0,3543" x 0,6980" модифицированная овальная
Целевой вес таблетки (мг)	160 ± 8 мг	800 ± 40 мг
Шаблон наполнения (мм)	0-12	0-12
Размер партии (г)	1000,0	5078,2
Время обработки партии (мин.)	25	25
Скорость поворота (об./мин.)	20	20
Рамка подачи (об./мин.)	19	19
Предварительное сдавливание	150-250	500-600

(Н)		
Давление при сдавливании (МПа)	225	175
Усилие выталкивания (Н)	60	160
Сила разрушения таблетки (кгс)	8,0	24,0
Толщина таблетки (мм)	3,60	6,35
Средний вес таблетки (мг)	158	801
Стандартное отклонение (мг)	3,4	11,1
% RSD	2,15	1,39
Время распадаемости (мин:сек)	1:30-4:00	2:20-3:20
Хрупкость (% потерь)	0,113	0,0589
% Выход ⁵	53,8	73,2
% подотчетности	94,5	94,3

⁴ Чертежи инструментов см. на фиг. 31-32.

⁵ Низкий выход из-за материалоемкости при проведении дальномерных работ.

Пример 28 Демонстрационная партия таблетки соединения 1: аналитическое испытание демонстрационной партии таблетки соединения 1

Таблетки демонстрационной партии соединения 1 по 20 и 100 мг испытывали на внешний вид, содержание воды, содержание основного вещества/сопутствующих веществ, однородность расслоенного содержания (таблица 31) и растворение. Все аналитические результаты собраны в Сертификаты испытаний, которые можно увидеть на фиг. 33-34.

Таблица 31. Стратифицированные данные CU для начальных, средних и конечных образцов для таблеток демонстрационных партий 20 и 100 мг соединения 1

Дозировка таблетки	Образец	Средний % LC	AV
20 мг соединения 1	Начальный	98,0	5,7
	Средний	96,9	5,5
	Конечный	93,3	14,5
100 мг соединения 1	Начальный	98,9	2,0
	Средний	98,8	3,7
	Конечный	95,4	7,1

Пример 29 Выводы

Реализуемость SDI обнаружила, что аморфные дисперсии могут быть изготовлены при 25% соединения 1, в то время как 50 и 66% соединения 1 остаются частично кристаллическими после процесса распылительной сушки. Составы SDI, которые

показали большее улучшение *in vitro* по сравнению с кристаллическим соединением 1, были 25% соединения 1 в HPMCAS-M и HPMCAS-L. Испытания ускоренной стабильности аморфных дисперсий выявили, что рост кристаллов был обнаружен в открытых условиях 40°C/75% RH и 50°C/75% RH, когда закрытые условия с осушителем оставались полностью аморфными, что указывает на то, что воздействие влаги оказывает значительное влияние на физическую стабильность дисперсий. На основании РК-тестирования, проведенного Goldfinch, 25:75 соединение 1: HPMCAS-M было назначенным SDI и было успешно произведено в полупромышленном масштабе MS-150, а остаточный растворитель был удален с использованием вакуумной сушилки Ekato. Предложенный состав прототипа таблеток был успешно увеличен к роликовому прессу Vector TFC-220 и стационарному ротационному прессу Piccola 10. Из-за высокого уровня мелких частиц и проблем с потоком, наблюдаемых во время разгрузки конечной смеси, рекомендуется продолжить разработку процесса гранулирования. Улучшение потока будет иметь решающее значение для производства с более высокой производительностью. Эту проблему может решить фрезерование лент с помощью мельницы с более низким энергопотреблением. Производство согласно GMP будет использовать идентичное оборудование для сушки распылением и таблетирования и, как ожидается, будет иметь высокую вероятность успеха.

Пример 30 Составы образца

1-мг таблетка

Компонент; стандарт качества	Функция	Весовой процент на единицу	Количество на единицу (дозировка 1 мг)
Интрагранулярные вспомогательные вещества			
25% актива, промежуточное лекарственное средство (соединение 1:75% HPMCAS-M (% вес.вес.) ^a , для внутреннего пользования	Активный ингредиент	3,33	4,0 мг
Маннит ^b USP, EP	Наполнитель	39,33	47,2 мг
Микрокристаллическая целлюлоза; NF, EP	Наполнитель	39,33	47,2 мг
Кроскармеллоза натрия; NF, EP	Разрыхлитель	3	3,6 мг
Стеарилфумарата натрия; NF, EP	Смазывающее вещество	0,7	0,8 мг
Коллоидный диоксид кремния ; NF,	Вещество,	1	1,2 мг

EP	способствующее скольжению		
Экстрагранулярные вспомогательные вещества			
Микрокристаллическая целлюлоза; NF, EP	Наполнитель	10	12,0 мг
Кроскармеллоза натрия; NF, EP	Разрыхлитель	3	3,6 мг
Стеарилфумарата натрия; NF, EP	Смазывающее вещество	0,25	0,3 мг
Всего		100	120,0 мг

а) Актив соединения 1 для таблеток поставляется в виде SDD соединения 1.

б) Количество используемого маннита регулируется, чтобы компенсировать измеренную эффективность SDD.

5-мг таблетка

Компонент; стандарт качества	Функция	Весовой процент на единицу	Количество на единицу (Дозировка 5 мг)
Интрагранулярные вспомогательные вещества			
25% актива, промежуточное лекарственное средство (соединение 1:75% НРМСАС-М (% вес.вес.) ^a , для внутреннего пользования	Активный ингредиент	16,67	20,0 мг
Маннит ^b USP, EP	Наполнитель	32,69	39,2 мг
Микрокристаллическая целлюлоза; NF, EP	Наполнитель	32,69	39,2 мг
Кроскармеллоза натрия; NF, EP	Разрыхлитель	3	3,6 мг
Стеарилфумарат натрия; NF/EP	Смазывающее вещество	0,7	0,8 мг
Коллоидный диоксид кремния ; NF, EP	Вещество, способствующее скольжению	1	1,2 мг

Экстрагранулярные вспомогательные вещества			
Микрокристаллическая целлюлоза; NF, EP	Наполнитель	10	12,0 мг
Кроскармеллоза натрия; NF, EP	Разрыхлитель	3	3,6 мг
Стеарилфумарата натрия; NF, EP	Смазывающее вещество	0,25	0,3 мг
Всего		100	120,0 мг

а) Актив соединения 1 для таблеток поставляется в виде SDD соединения 1.

б) Количество используемого маннита регулируется, чтобы компенсировать измеренную эффективность SDD.

20- и 100-мг таблетки

Компонент	вес. %	Таблетки соединения 1, 20 мг (мг/таблетка)	Таблетки соединения 1, 100 мг (мг/таблетка)
25:75 соединение 1:HPMCAS-M (SDI)	50	80	400
Avicel PH-105 (микрокристаллическая целлюлоза)	16	25,6	128
Pearlitol 100SD (маннит)	21	33,6	168
Ac-Di-Sol (кроскармеллоза натрия)	3	4,8	24
Cab-O-Sil (диоксид кремния)	1	1,6	8
Стеарилфумарат натрия	0,75	1,2	6
Всего интрагранулярных веществ:	91,75	146,8	734
Avicel PH-200 (микрокристаллическая целлюлоза)	5	8	40
Ac-Di-Sol (кроскармеллоза натрия)	3	4,8	24
Стеарилфумарат натрия	0,25	0,4	2
Всего:	100	160	800

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Все патенты США и опубликованные патентные заявки США и РСТ, цитируемые в

данном документе, включены посредством ссылки.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Вышеизложенного письменного описания достаточно, чтобы дать возможность специалисту в данной области техники применить изобретение на практике. Настоящее изобретение не должно ограничиваться в объеме представленными примерами, поскольку примеры предназначены для единственной иллюстрации одного аспекта изобретения, а другие функционально эквивалентные варианты осуществления находятся в пределах объема изобретения. Различные модификации изобретения в дополнение к тем, которые показаны и описаны в данном документе, станут очевидны специалистам в данной области техники из предшествующего описания и подпадают под объем прилагаемой формулы изобретения. Преимущества и цели изобретения не обязательно охватываются каждым вариантом осуществления изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для производства высушенной распылением дисперсии, причем композиция содержит 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-он; растворитель и полимер; причем полимер растворяют в растворителе.

2. Композиция по п. 1, где 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-он находится в аморфной форме.

3. Композиция по п. 1 или п. 2, где полимер представляет собой ацетат-сукцинат гипромеллозы.

4. Композиция по п. 3, где соотношение 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она и ацетат-сукцината гипромеллозы составляет от около 1:9 до около 2:1.

5. Композиция по п. 4, где соотношение 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она и ацетат-сукцината гипромеллозы составляет около 1:3.

6. Композиция по п. 4 или п. 5, где ацетат-сукцинат гипромеллозы имеет содержание ацетила около 5-14%, содержание сукциноила около 4-18%, содержание метоксила около 20-26% и содержание гидроксипропокси около 5-10%.

7. Композиция по п. 6, где ацетат-сукцинат гипромеллозы имеет содержание ацетила около 7-12%, содержание сукциноила около 7-15%, содержание метоксила около 21-25% и содержание гидроксипропокси около 5-9%.

8. Композиция по любому из пп. 1-7, где растворитель представляет собой ацетон, метилэтилкетон, этилацетат, изопропиловый спирт, диоксан, ацетонитрил, этанол, воду, метанол, дихлорметан, тетрагидрофуран или комбинацию любого из них.

9. Композиция по п. 8, где растворитель представляет собой комбинацию метанола и дихлорметана.

10. Композиция по п. 9, где соотношение дихлорметана и метанола составляет от около 30:70 до около 60:40.

11. Композиция по п. 10, где соотношение дихлорметана и метанола составляет около 60:40.

12. Способ изготовления высушенной распылением дисперсии, включающий этап высушивания распылением композиции по любому из пп. 1-11.

13. Композиция по п. 12, где температура сопла, через которое композиция высушивается распылением, составляет от около 20°C до около 60°C.

14. Композиция по п. 13, где температура сопла составляет от около 35°C до около 40°C.

15. Способ по любому из пп. 12-14, в котором этап высушивания распылением выполняют при давлении распыления от около 1,0 до около 10,0 бар.

16. Способ по п. 15, в котором этап высушивания распылением выполняют при

давлении распыления от около 2,0 до около 4,0 бар.

17. Высушенная распылением дисперсия, содержащая 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-он; растворитель и полимер; причем полимер растворяют в растворителе.

18. Высушенная распылением дисперсия по п. 17, в которой 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-он находится в аморфной форме.

19. Высушенная распылением дисперсия по п. 17 или п. 18, в которой полимер представляет собой ацетат-сукцинат гипромеллозы.

20. Высушенная распылением дисперсия по п. 19, в которой соотношение 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-она и ацетат-сукцината гипромеллозы составляет от около 1:9 до около 2:1.

21. Высушенная распылением дисперсия по п. 20, в которой соотношение 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-она и ацетат-сукцината гипромеллозы составляет около 1:3.

22. Высушенная распылением дисперсия по п. 20 или п. 21, в которой ацетат-сукцинат гипромеллозы имеет содержание ацетила около 5-14%, содержание сукциноила около 4-18%, содержание метоксила около 20-26% и содержание гидроксипропокси около 5-10%.

23. Высушенная распылением дисперсия по п. 22, в которой ацетат-сукцинат гипромеллозы имеет содержание ацетила около 5-11%, содержание сукциноила около 10-18%, содержание метоксила около 20-25% и содержание гидроксипропокси около 5-9%.

24. Высушенная распылением дисперсия по любому из пп. 17-23, в которой растворитель представляет собой ацетон, метилэтикетон, этилацетат, изопропиловый спирт, диоксан, ацетонитрил, этанол, воду, метанол, дихлорметан, тетрагидрофуран или комбинацию любого из них.

25. Высушенная распылением дисперсия по п. 24, в которой растворитель представляет собой комбинацию метанола и дихлорметана.

26. Высушенная распылением дисперсия по п. 25, в которой соотношение дихлорметана и метанола составляет около 30:70 до около 60:40.

27. Высушенная распылением дисперсия по п. 26, в которой соотношение дихлорметана и метанола составляет около 60:40.

28. Твердая лекарственная форма, содержащая высушенную распылением дисперсию по любому из пп. 17-27 и один или несколько из наполнителя, разрыхлителя, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, и стабилизатора.

29. Твердая лекарственная форма по п. 28, в которой наполнитель содержит одно или несколько из маннита, лактозы или микрокристаллической целлюлозы.

30. Твердая лекарственная форма по п. 29, в которой наполнитель содержит маннит и микрокристаллическую целлюлозу.

31. Твердая лекарственная форма по п. 30, где соотношение маннита и микрокристаллической целлюлозы составляет от около 1:3 до около 3:1.

32. Твердая лекарственная форма по п. 31, в которой соотношение маннита и микрокристаллической целлюлозы составляет от около 1:1 до около 1:1,3.

33. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 28-32, в которой средний размер частиц микрокристаллической целлюлозы составляет от около 5 мкм до около 80 мкм.

34. Твердая лекарственная форма по п. 33, в которой средний размер частиц микрокристаллической целлюлозы составляет от около 10 мкм до около 50 мкм.

35. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 28-34, в которой разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

36. Твердая лекарственная форма по п. 35, в которой кроскармеллоза натрия присутствует в количестве от около 3% до около 15% вес./вес.

37. Твердая лекарственная форма по п. 36, в которой кроскармеллоза натрия присутствует в количестве около 6% вес./вес.

38. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 28-37, в которой смазывающее вещество представляет собой стеарилфумарат натрия.

39. Твердая лекарственная форма по п. 38, в которой стеарилфумарат натрия присутствует в количестве от около 0,5 до около 5% вес./вес.

40. Твердая лекарственная форма по п. 39, в которой стеарилфумарат натрия присутствует в количестве около 1% вес./вес. или около 0,95% вес./вес.

41. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 28-40, в которой вещество, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный диоксид кремния.

42. Твердая лекарственная форма по п. 41, в которой диоксид кремния присутствует в количестве от около 0,1 до около 5% вес./вес.

43. Твердая лекарственная форма по п. 41, в которой диоксид кремния присутствует в количестве около 1% вес./вес.

44. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 28-43, в которой высушенная распылением дисперсия присутствует в количестве от около 3% до около 60% вес./вес.

45. Твердая лекарственная форма по п. 44, в которой высушенная распылением дисперсия присутствует в количестве около 50% вес./вес.

46. Твердая лекарственная форма по п. 44, в которой высушенная распылением дисперсия присутствует в количестве около 16,7% вес./вес.

47. Твердая лекарственная форма по п. 44, в которой высушенная распылением дисперсия присутствует в количестве около 3,33% вес./вес.

48. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 28-47, в которой 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-он присутствует в количестве около 0,75%-15% вес./вес.

49. Твердая лекарственная форма по п. 28, состоящая по сути из:

4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-

d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она;

ацетат-сукцината гипромеллозы;

маннита;

микрокристаллической целлюлозы;

кроскармеллозы натрия;

стеарилфумарата натрия; и

коллоидного диоксида кремния.

50. Твердая лекарственная форма по п. 49, состоящая по сути из:

0,75%-40,0% (вес./вес.) 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она;

2,0%-54,0% (вес./вес.) ацетат-сукцината гипромеллозы;

3,75%-42,3% (вес./вес.) маннита;

3,75%-50,0% (вес./вес.) микрокристаллической целлюлозы;

3,0%-15% (вес./вес.) кроскармеллозы натрия;

0,5%-5,0% (вес./вес.) стеарилфумарата натрия; и

0,1%-5,0% (вес./вес.) коллоидного диоксида кремния,

где:

соотношение 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она и ацетат-сукцината гипромеллозы составляет от 1:9 до 2:1; сумма количеств 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она и ацетат-сукцината гипромеллозы составляет от 3% до 60% вес./вес. твердой лекарственной формы; соотношение маннита и микрокристаллической целлюлозы составляет от 1:3 до 3:1; и сумма количеств маннита и микрокристаллической целлюлозы составляет от 15,0 до 90% вес./вес. твердой лекарственной формы.

51. Твердая лекарственная форма по п. 50, состоящая по сути из:

20 мг 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она;

60 мг ацетат-сукцината гипромеллозы;

33,6 мг маннита;

33,6 мг микрокристаллической целлюлозы;

9,6 мг кроскармеллозы натрия;

1,6 мг стеарилфумарата натрия; и

1,6 мг коллоидного диоксида кремния.

52. Твердая лекарственная форма по п. 50, состоящая по сути из:

100 мг 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она;

300 мг ацетат-сукцината гипромеллозы;

168 мг маннита;

168 мг микрокристаллической целлюлозы;

48 мг кроскармеллозы натрия;

8 мг стеарилфумарата натрия; и

8 мг коллоидного диоксида кремния.

53. Твердая лекарственная форма по п. 50, состоящая по сути из:

5 мг 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она;

15 мг ацетат-сукцината гипромеллозы;

39,2 мг маннита;

51,2 мг микрокристаллической целлюлозы;

7,2 мг кроскармеллозы натрия;

1,1 мг стеарилфумарата натрия; и

1,2 мг коллоидного диоксида кремния.

54. Твердая лекарственная форма по п. 50, состоящая из:

1 мг 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она;

3 мг ацетат-сукцината гипромеллозы;

47,2 мг маннита;

59,2 мг микрокристаллической целлюлозы;

7,2 мг кроскармеллозы натрия;

1,1 мг стеарилфумарата натрия; и

1,2 мг коллоидного диоксида кремния.

55. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 28-54, в которой твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.

56. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 28-54, в которой твердая лекарственная форма представляет собой капсулу.

57. Твердая лекарственная форма по п. 55 или п. 56, в которой количество 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она в таблетке или капсуле составляет около 1-200 мг.

58. Твердая лекарственная форма по п. 57, в которой количество 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она в таблетке или капсуле составляет около 5 мг.

59. Твердая лекарственная форма по п. 57, в которой количество 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она в таблетке или капсуле составляет около 20 мг.

60. Твердая лекарственная форма по п. 57, в которой количество 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она в таблетке или капсуле составляет около 100 мг.

61. Твердая лекарственная форма по п. 57, в которой количество 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-ил)пиридазин-3(2Н)-она в таблетке или капсуле составляет около 1 мг.

62. Способ производства твердой лекарственной формы 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-она, включающий этапы:

смешивания высушенной распылением дисперсии по любому из пп. 17-27 с одним или несколькими из: первого наполнителя, первого разрыхлителя, первого смазывающего вещества, первого вещества, способствующего скольжению, и первого стабилизатора с образованием первой твердой смеси;

уплотнение и измельчение на ролике первой твердой смеси; и

необязательно смешивания уплотненной и измельченной на ролике первой твердой смеси с одним или несколькими из второго наполнителя, второго разрыхлителя, второго смазывающего вещества, второго вещества, способствующего скольжению, и второго стабилизатора с образованием второй твердой смеси; и

превращение первой или второй твердой смеси в твердую лекарственную форму 4-хлор-5-(4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)пиридазин-3(2H)-она.

63. Композиция по п. 62, в которой:

первый и второй наполнители выбраны из маннита, микрокристаллической целлюлозы или их комбинации; первый и второй разрыхлители представляют собой кроскармеллозу натрия; первое и второе смазывающие вещества представляют собой стеарилфумарат натрия; и первое и второе вещества, способствующие скольжению, представляют собой диоксид кремния.

64. Композиция по п. 62, в которой на этапе с. уплотненная валком и измельченная твердая смесь смешивается со вторым наполнителем, вторым разрыхлителем и вторым смазывающим веществом.

65. Способ по любому из пп. 62-64, в котором твердая лекарственная форма представляет собой таблетку, образованную прессованием первой твердой смеси или второй твердой смеси.

66. Способ по любому из пп. 62-64, в котором твердая лекарственная форма представляет собой заполненную капсулу, образованную заполнением капсулы первой твердой смесью или второй твердой смесью.

67. Способ лечения заболевания почек или нефропатии, связанной с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, твердой лекарственной формы по любому из пп. 28-61.

68. Способ по п. 67, в котором заболевание почек или нефропатия, связанная с заболеванием или состоянием, представляет собой фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), диабетическую нефропатию, синдром Альпорта, гипертоническую болезнь почек, нефротический синдром, стероид-резистентный нефротический синдром, липоидный нефроз, мембранозную нефропатию, идиопатическую мембранозную нефропатию, мембранопролиферативный гломерулонефрит (MPGN), MPGN, опосредованный иммунным комплексом, MPGN,

опосредованный комплементом, волчаночный нефрит, постинфекционный гломерулонефрит, заболевание тонкой базальной мембраны, мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, амилоидоз (первичный), c1q-нефропатию, быстро прогрессирующий GN, синдром Гудпасчера, гломерулонефрит C3, гипертонический нефросклероз, IgA-нефропатию, IgG4-нефропатию, протеинурическое заболевание почек, микроальбуминурию, макроальбуминурию, заболевание почек, связанный с трансплантатом FSGS, нефротический синдром, связанный с трансплантатом, связанную с трансплантатом протеинурию, узловой гломерулонефрит, заболевание NASR (пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными отложениями IgG), поликистоз почек, аутосомно-доминантный поликистоз почек (ADPKD) или нефропатию, связанную с ожирением, инсулинорезистентностью, диабетом II типа, преддиабетом, метаболическим синдромом, дислипидемией, легочной артериальной гипертензией, раком, холестатическим заболеванием печени, неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD), неалкогольным стеатогепатитом (NASH) или болезнью Фабри).

69. Способ по п. 68, в котором заболевание почек или нефропатия, связанная с заболеванием или состоянием, представляет собой фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), диабетическую нефропатию, синдром Альпорта, гипертоническую болезнь почек, нефропатию, связанную с ожирением, нефротический синдром, стероид-резистентный нефротический синдром, липоидный нефроз, мембранозную нефропатию, мембранопротиперативный гломерулонефрит (MPGN), волчаночный нефрит, постинфекционный гломерулонефрит, заболевание тонкой базальной мембраны, мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, амилоидоз (первичный), c1q-нефропатию, синдром Гудпасчера, гломерулонефрит C3, гипертонический нефросклероз, IgA-нефропатию, IgG4-нефропатию, нефропатию, связанную с дислипидемией, узловой гломерулонефрит, заболевание NASR (пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными отложениями IgG), поликистоз почек или почечные осложнения из-за болезни Фабри.

70. Композиция по п. 69, в которой заболевание почек представляет собой гипертоническую нефропатию, нефропатию, связанную с метаболическим синдромом, нефропатию, связанную с ожирением, нефропатию, связанную с дислипидемией, диабетическую нефропатию, нефротический синдром, FSGS или липоидный нефроз.

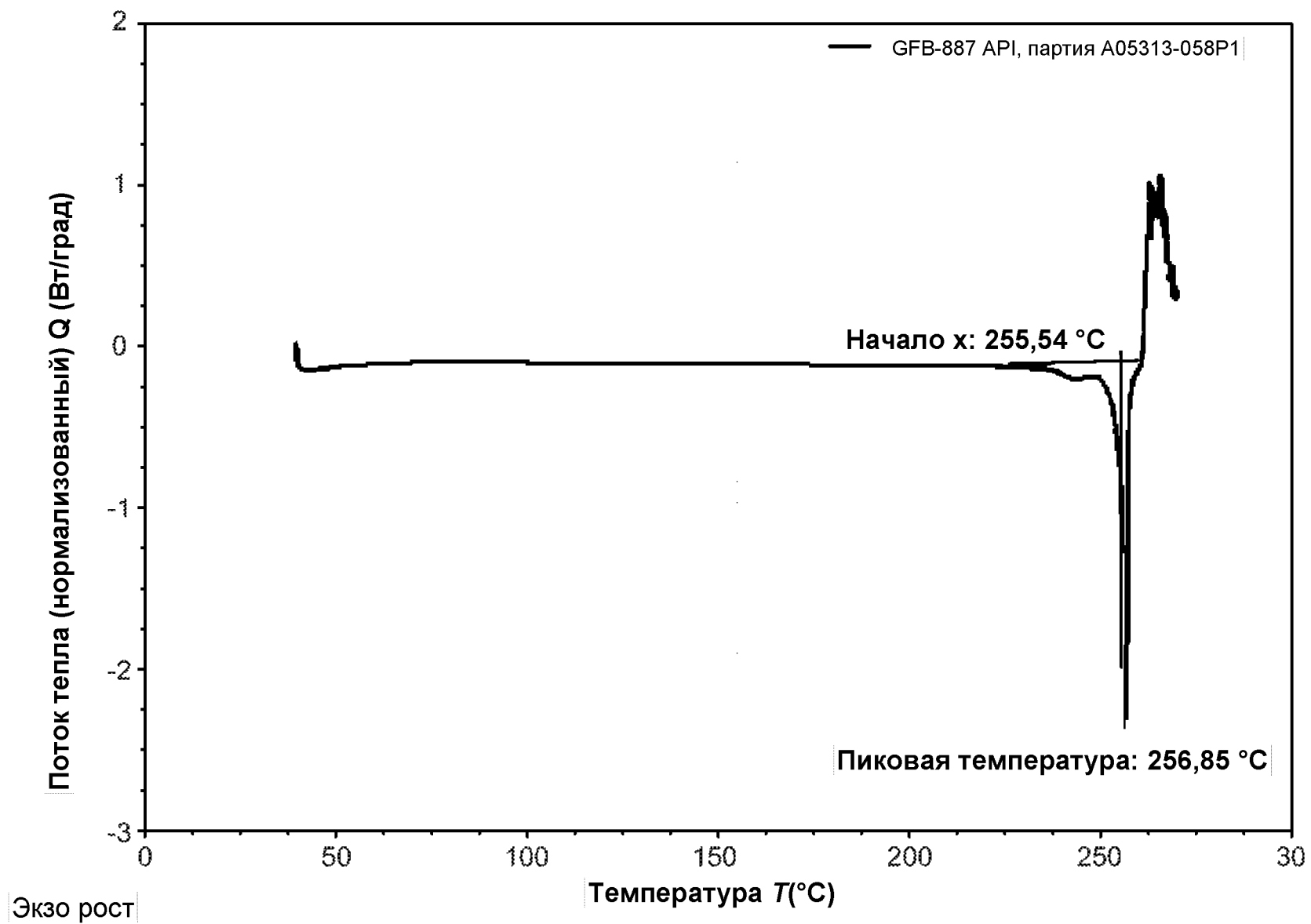
71. Композиция по п. 70, в которой болезнь почек представляет собой диабетическую нефропатию, FSGS или липоидный нефроз.

72. Способ лечения боли, беспокойства или депрессии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, твердой лекарственной формы по любому из пп. 28-61.

По доверенности

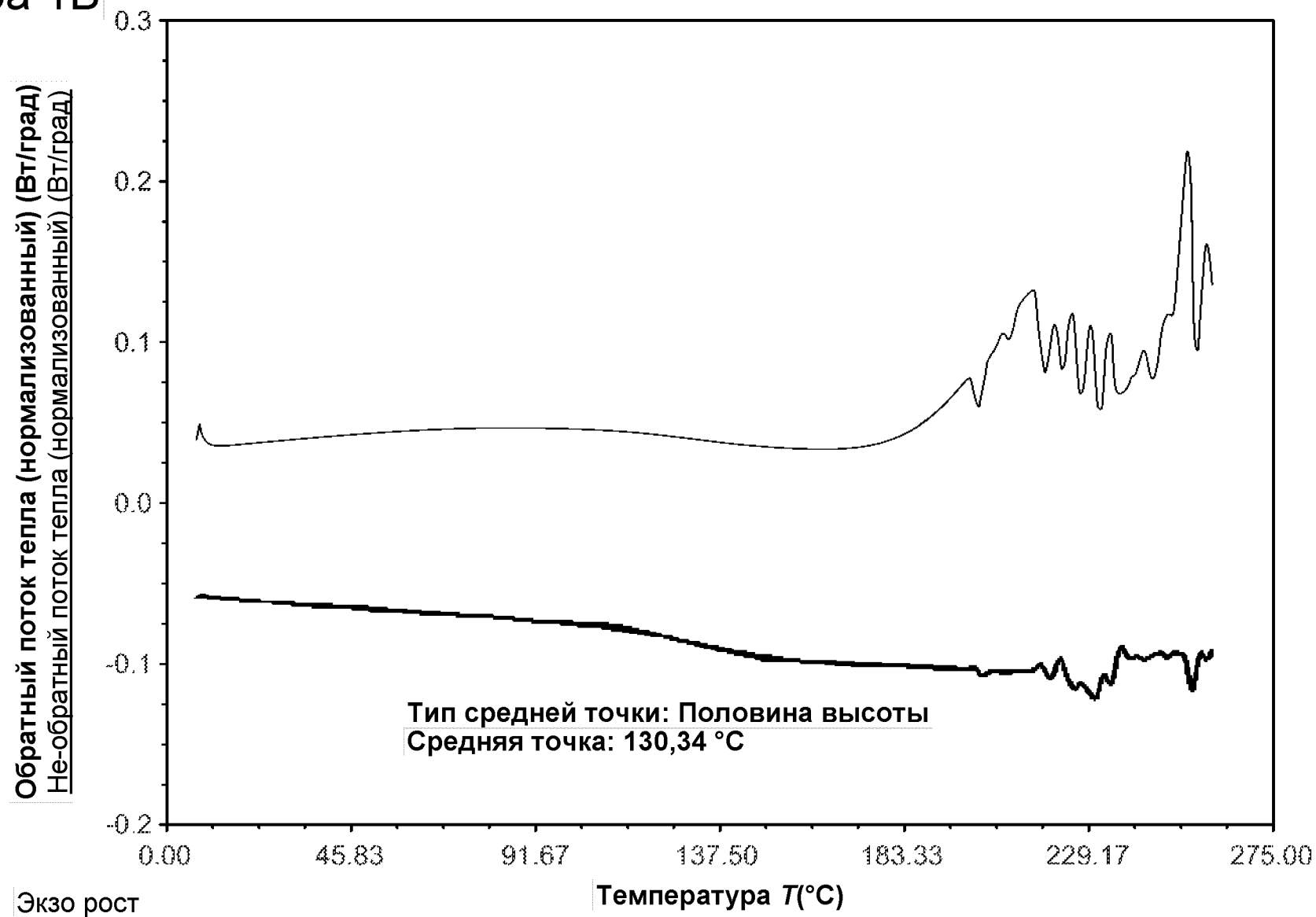
Фигура 1А

GFB-887 API, партия A05313-058P1

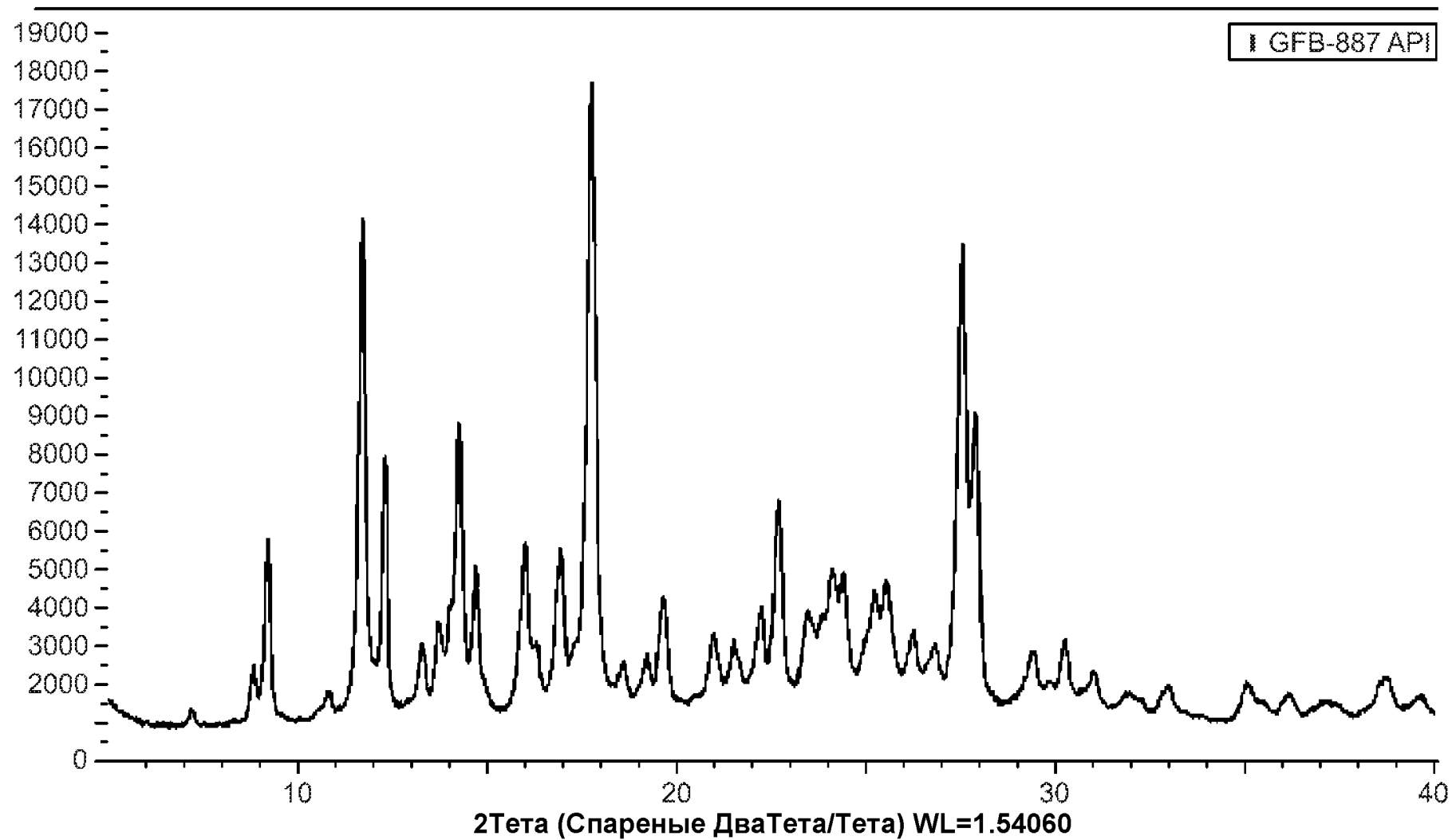


Фигура 1В

GFB-887

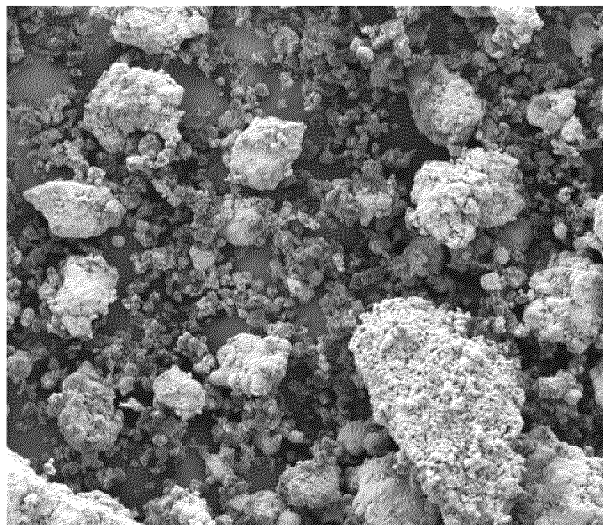


Фигура 2



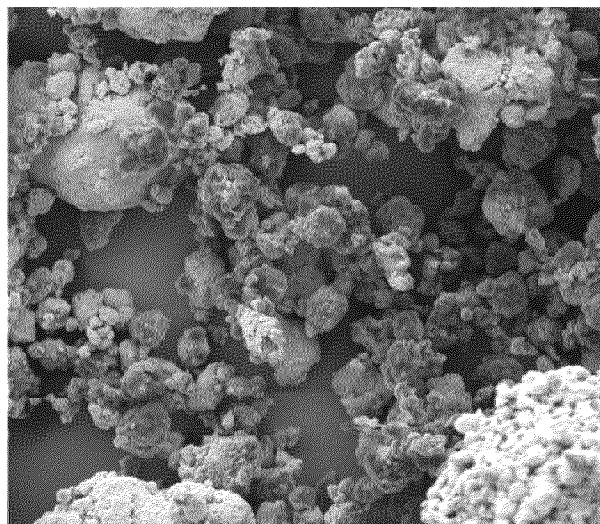
Фигура 3

500X



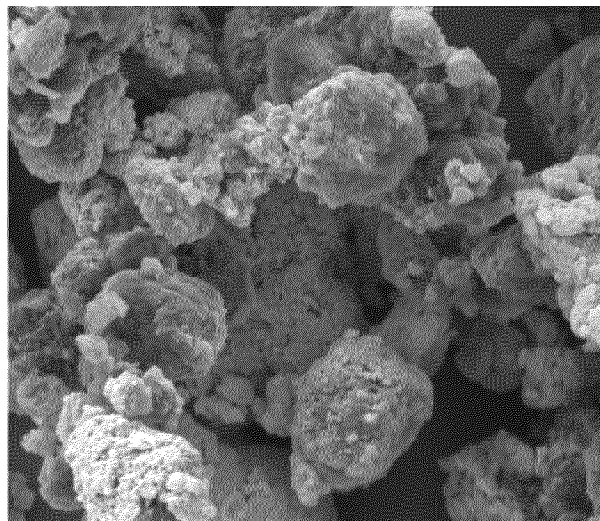
Увеличение 500x	Точка 3,0	HV 10,0 кВ	Det ETD	Ширина 10,0 мм	10/15/2018 9:05:11AM	200,0 мкм GFB-887, партия # A05313-058P1
--------------------	--------------	---------------	------------	-------------------	-------------------------	---

1,500X



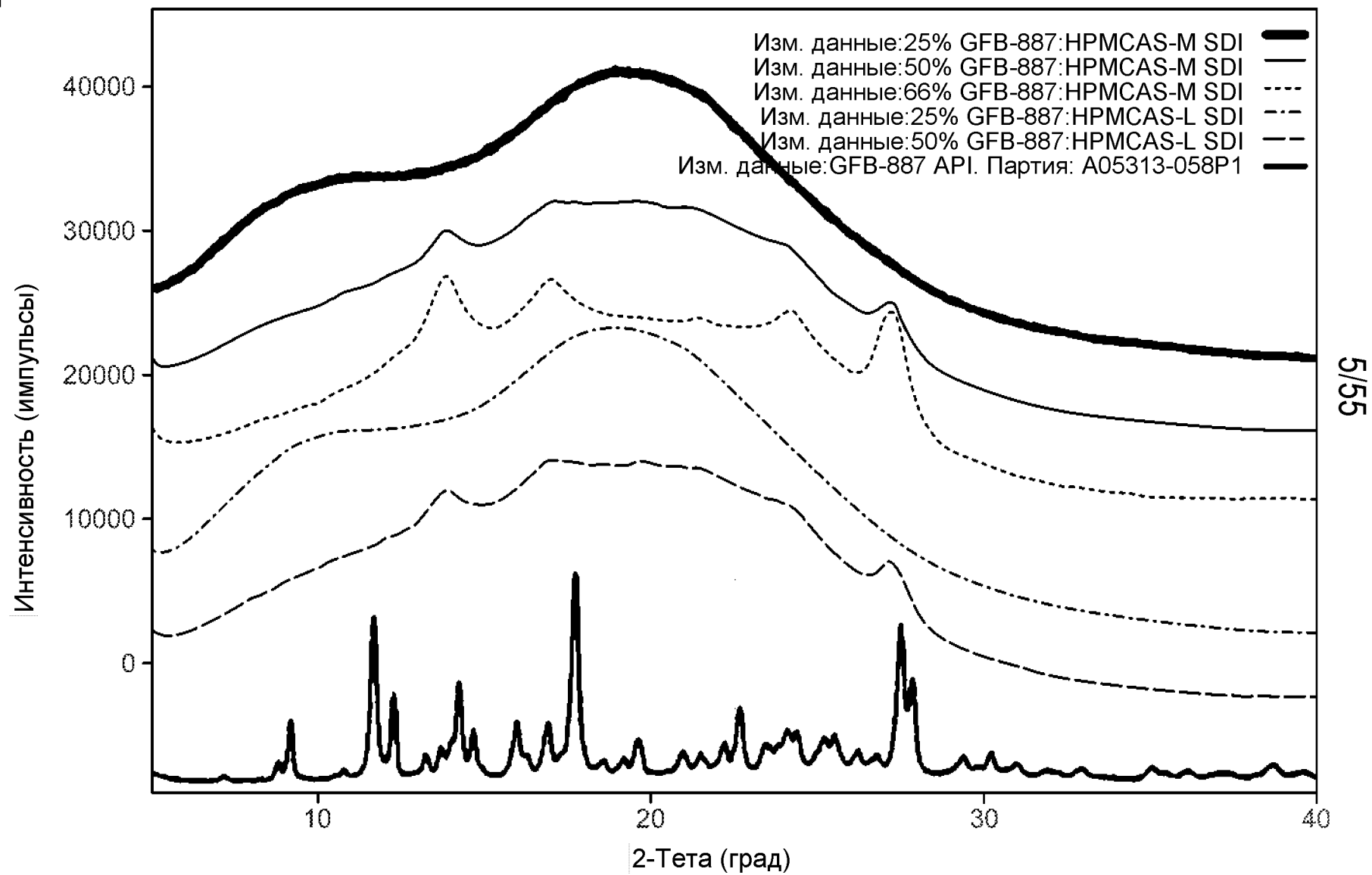
Увеличение 1500x	Точка 3,0	HV 10,0 кВ	Det ETD	Ширина 10,0 мм	10/15/2018 9:01:37 AM	50,0 мкм GFB-887, партия # A05313-058P1
---------------------	--------------	---------------	------------	-------------------	--------------------------	--

5,000X

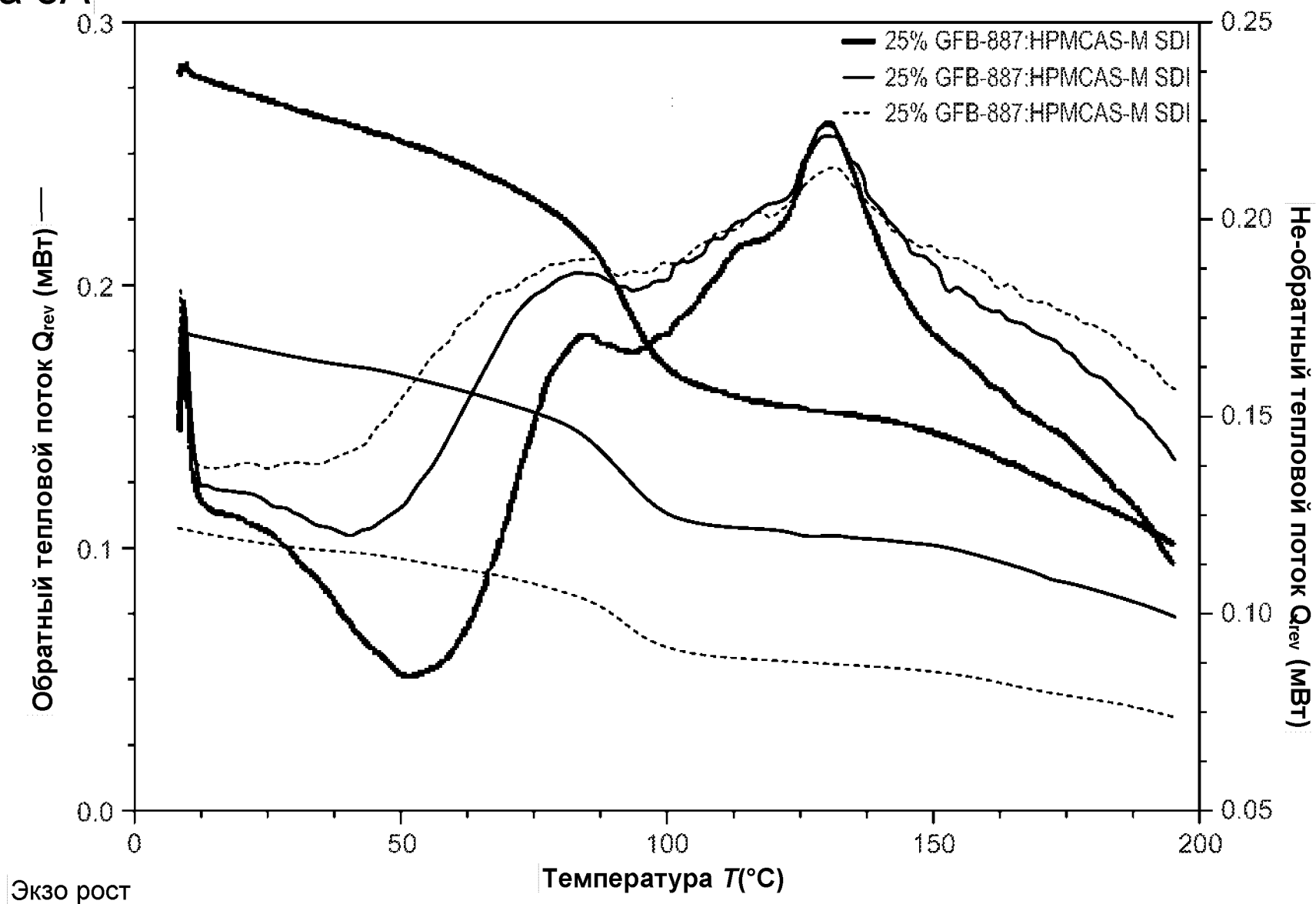


Увеличение 5000x	Точка 3,0	HV 10,0 кВ	Det ETD	Ширина 10,0 мм	10/15/2018 8:58:01 AM	20,0 мкм GFB-887, партия # A05313-058P1
---------------------	--------------	---------------	------------	-------------------	--------------------------	--

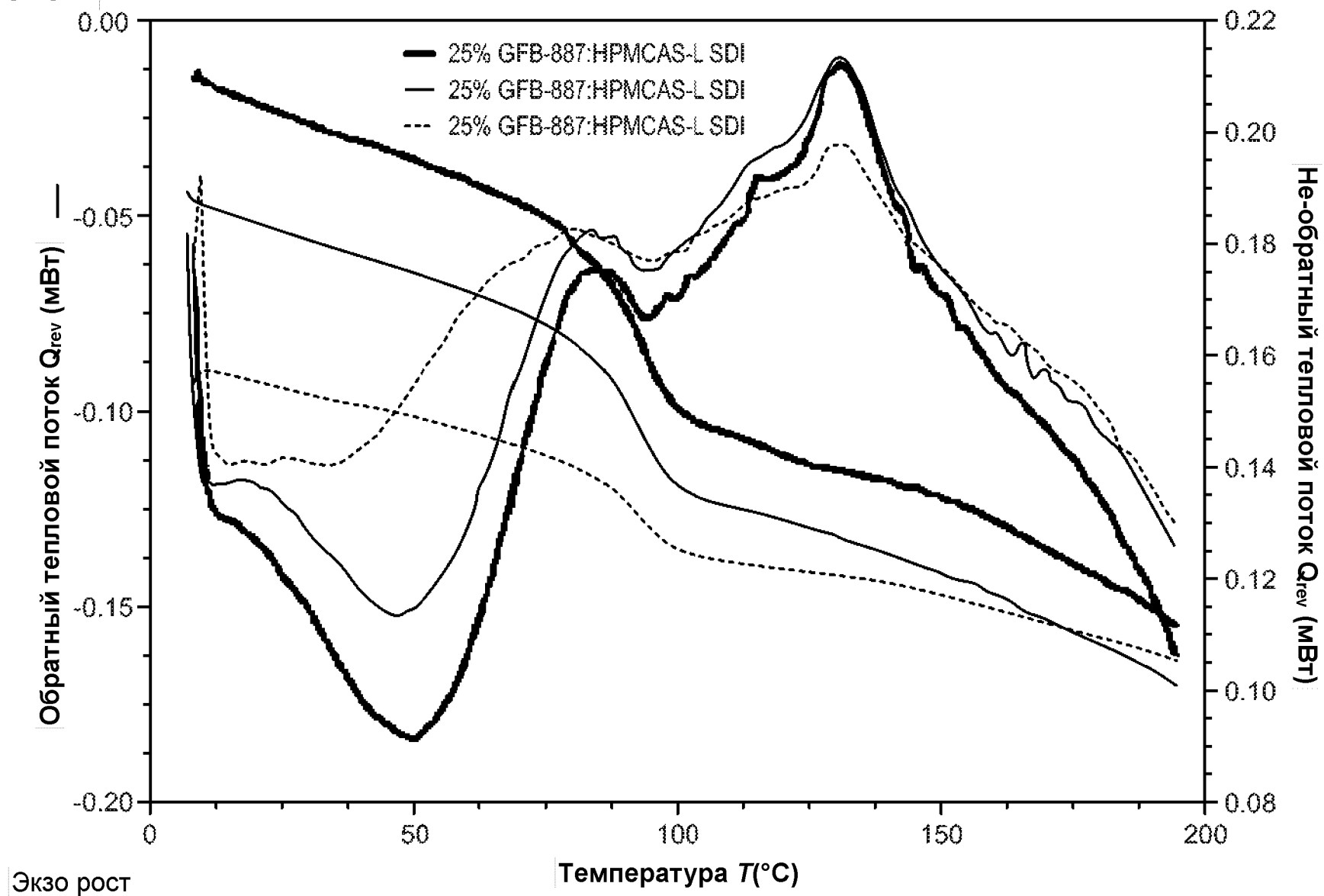
Фигура 4



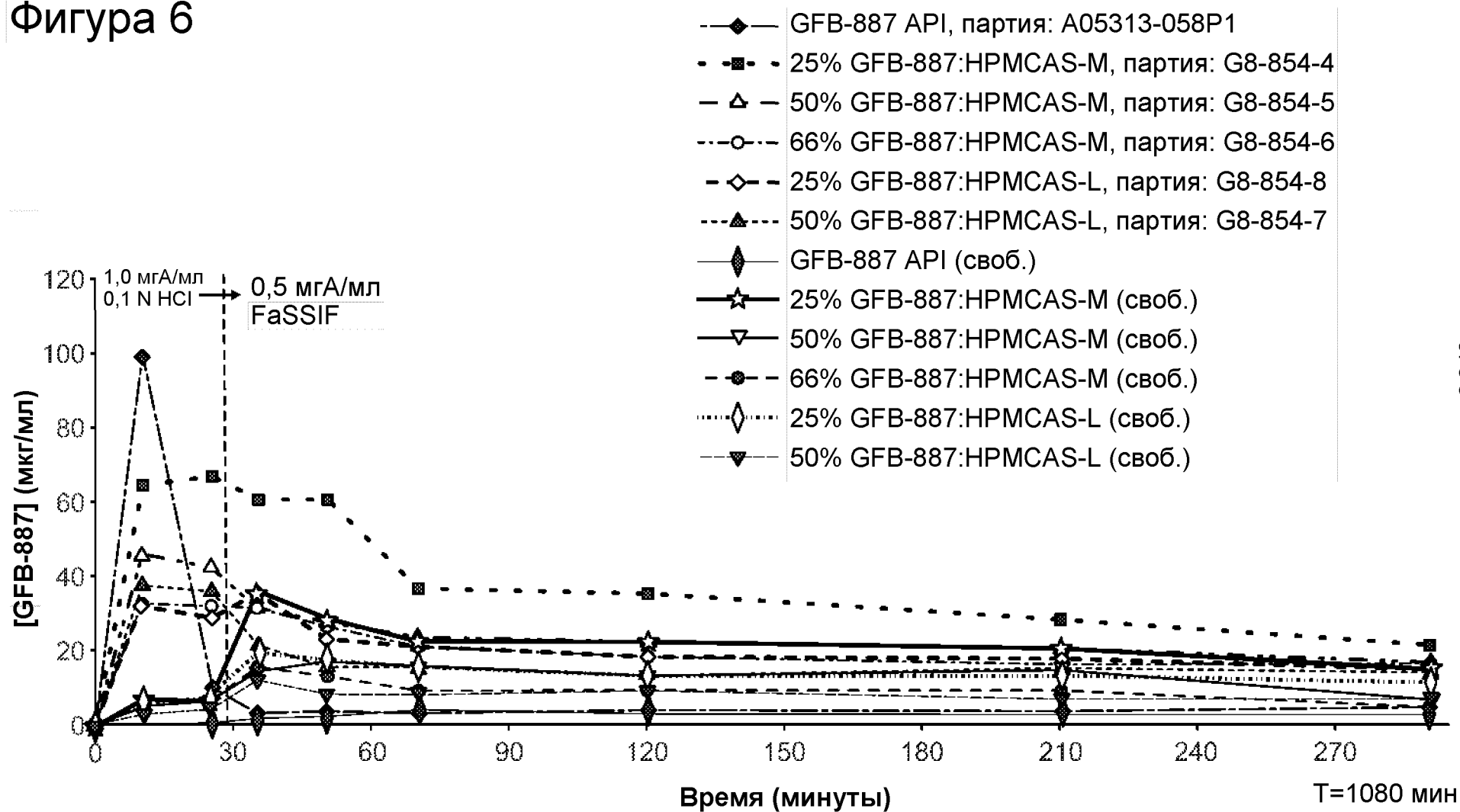
Фигура 5А



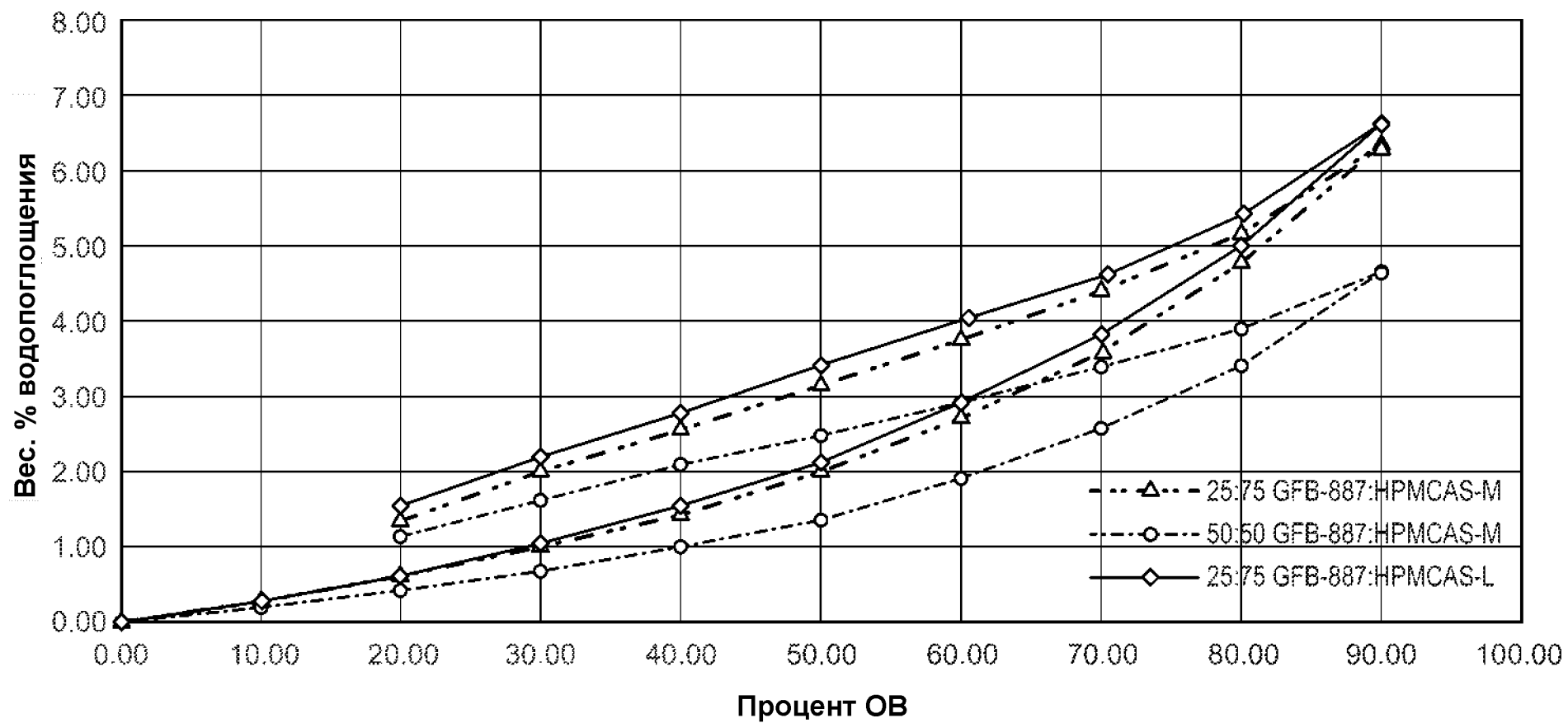
Фигура 5В



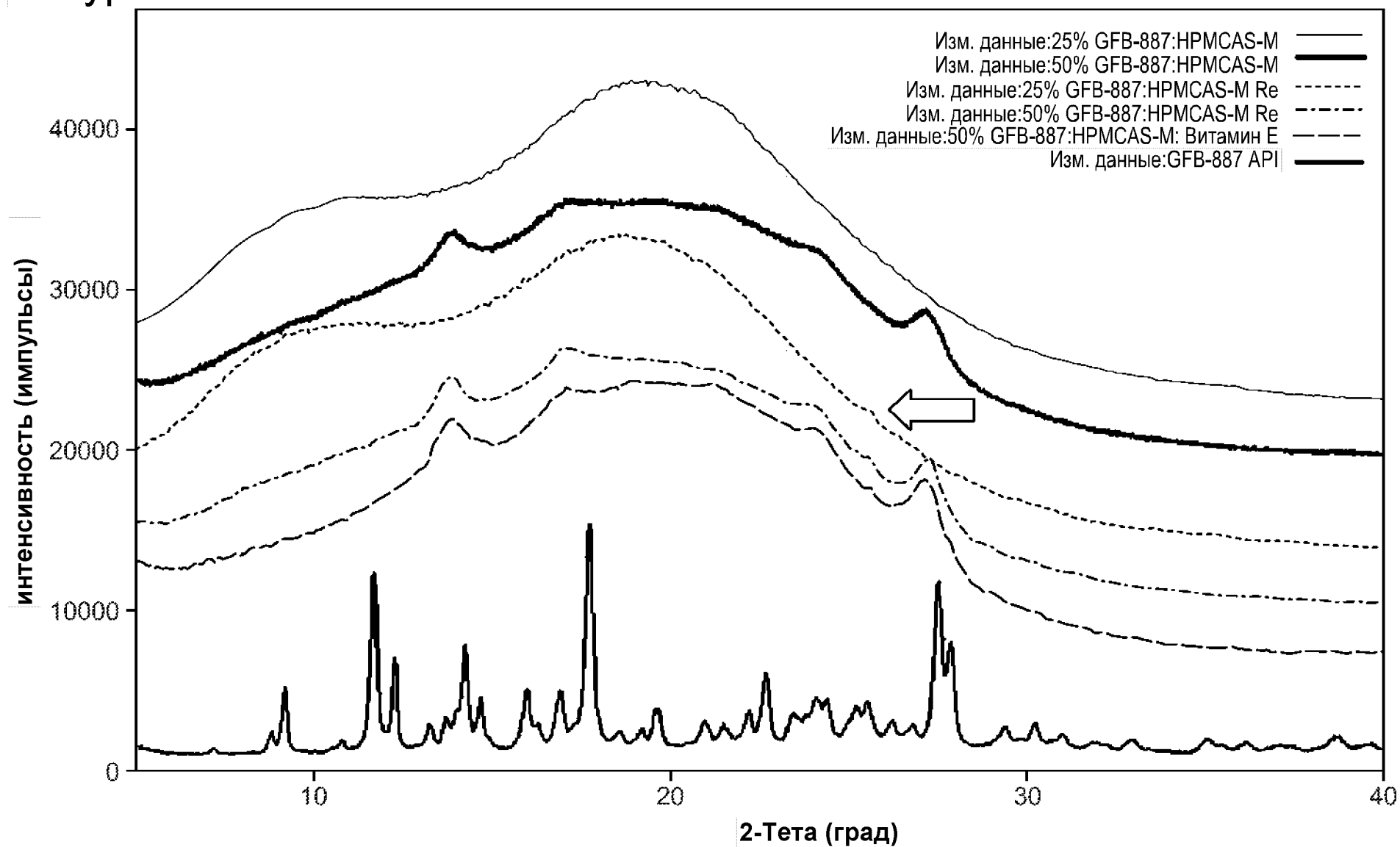
Фигура 6



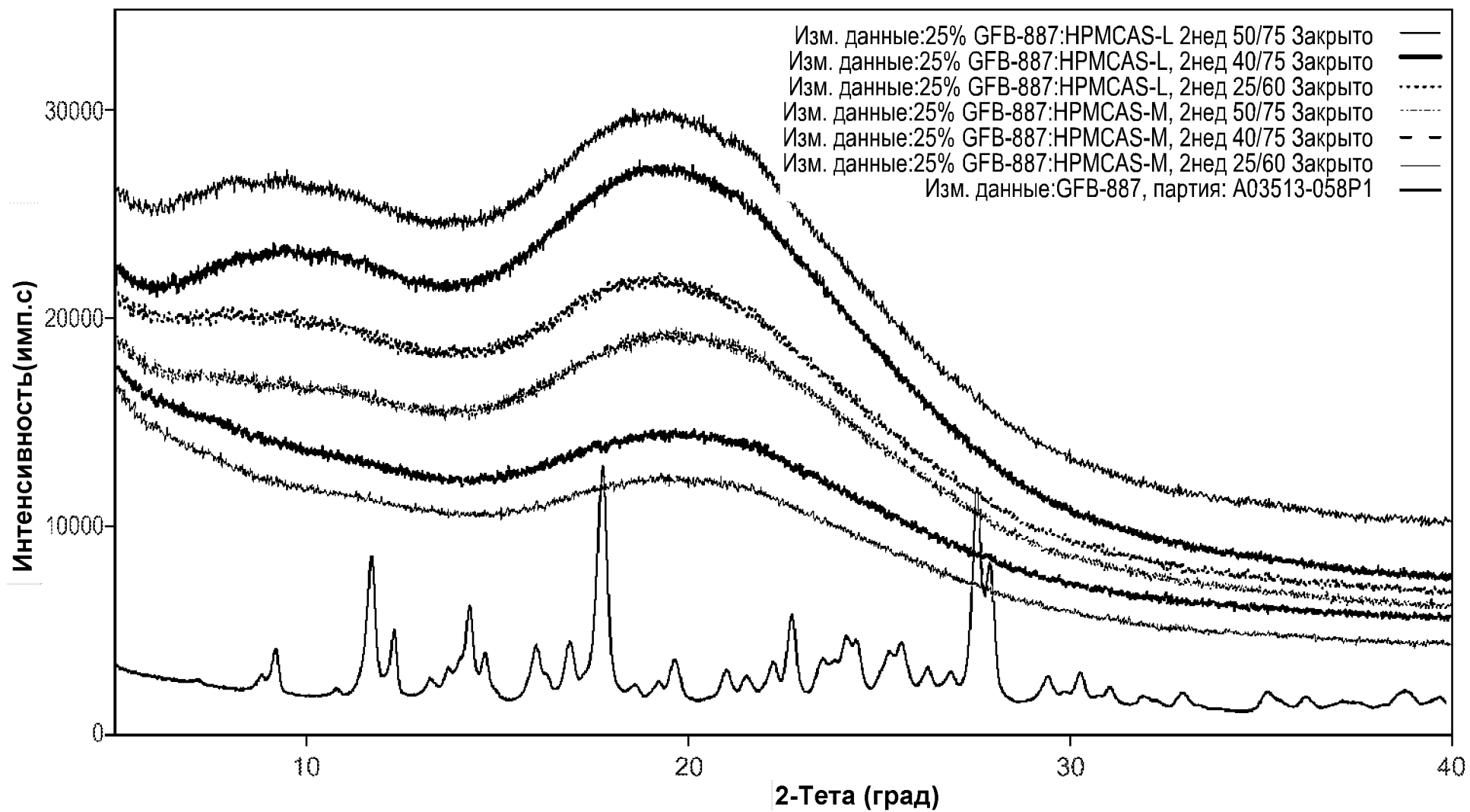
Фигура 7



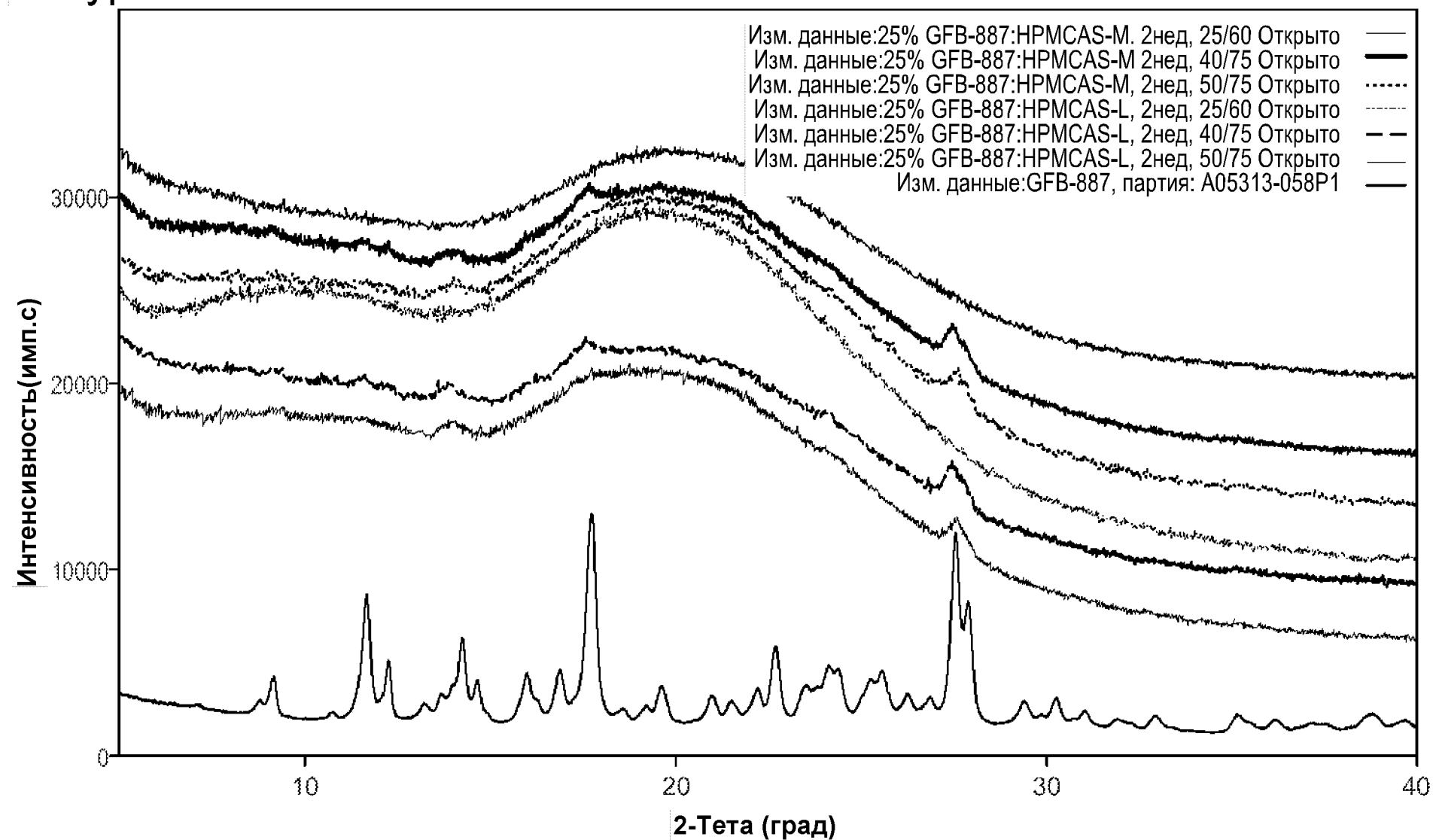
Фигура 8



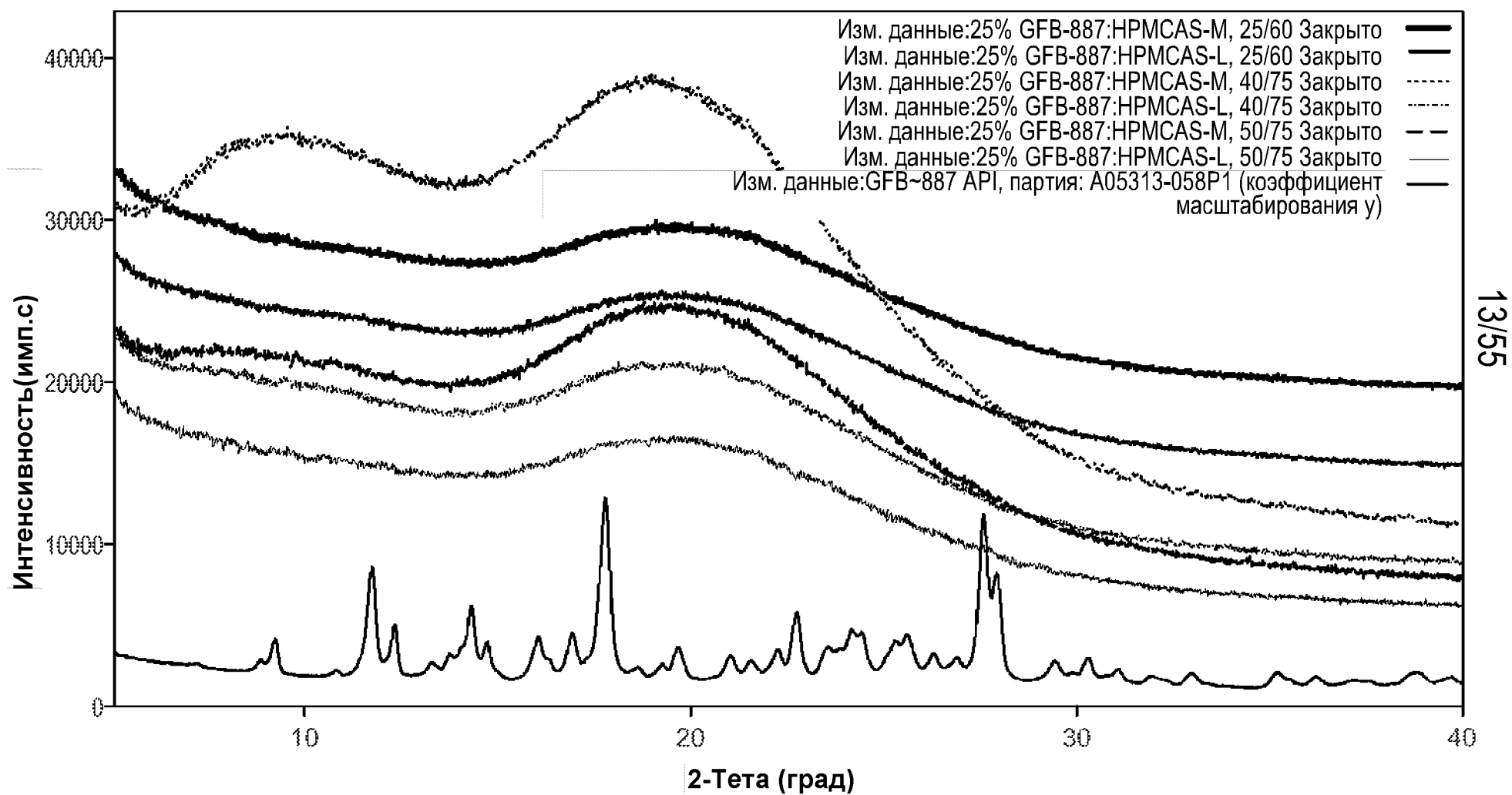
Фигура 9



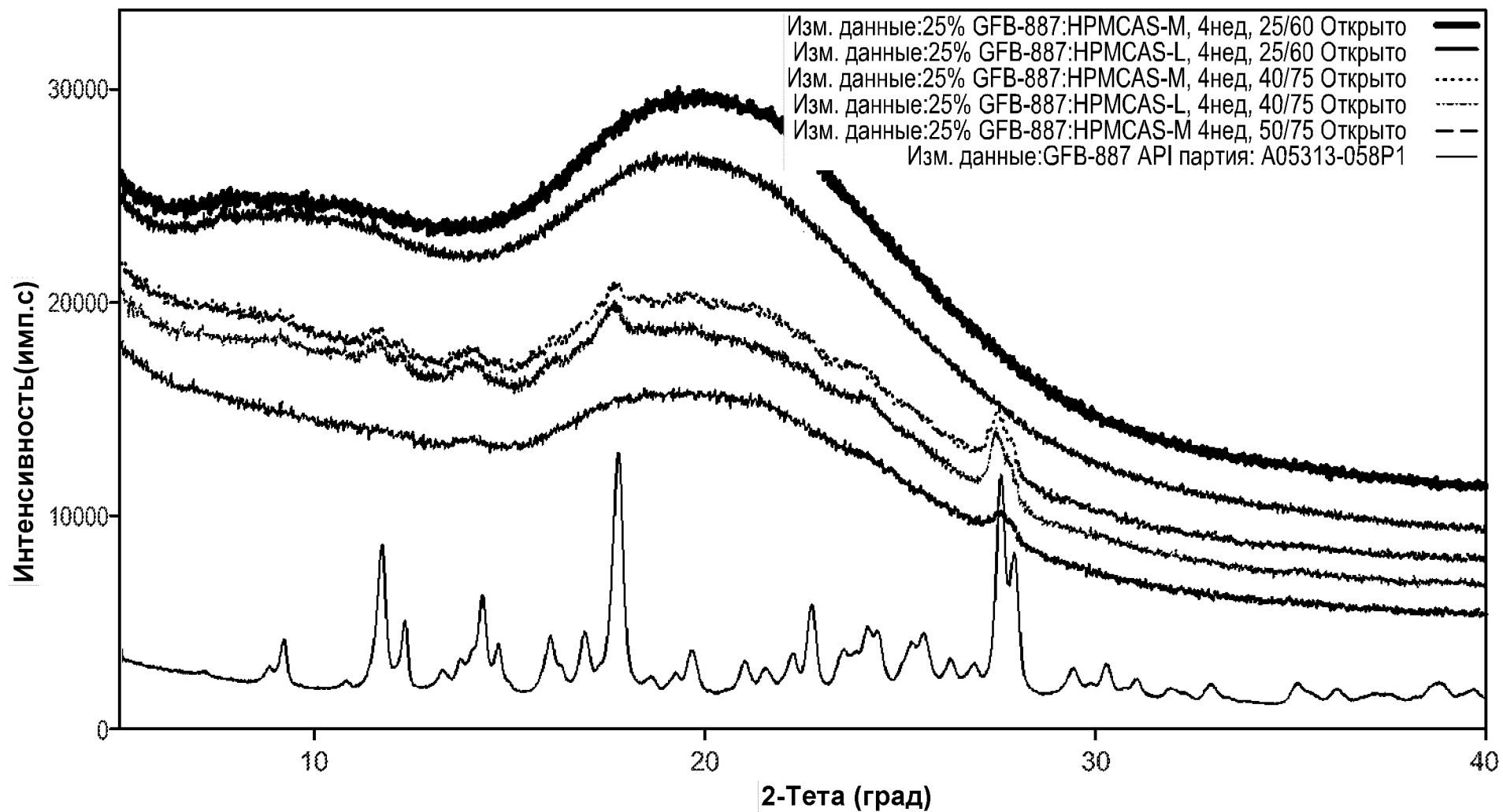
Фигура 10



Фигура 11



Фигура 12



Фигура 13

ThermoFisher
SCIENTIFIC

АКТ ТЕСТИРОВАНИЯ

Описание материала: 25:75 GFB-887:HPMCAS-M SDI

Patheon партия #: D-18-078

Дата производства: 12Dec2018

Истечение срока

действия/Дата пересмотра: Нет данных

Хранение: Комнатная температура

Сертификат Рев. №: 1

Страница: 1 из 6

Примечание: Содержит новый препарат для исследовательского использования только на лабораторных животных или для тестов *in vitro* Не для использования людьми.

Исследование	Процедура/Исх. № LNB	Требования к отчетности	Результат	
Внешний вид	AM-0002/ G8-852-40	Отчетные результаты	Грязно-белый дубильный порошок	
Идентификация (ВЭЖХ, сравнение времени удерживания)	DM-0240 (черновая версия)/ G8-852-13	% соглашения По сравнению с эталонным стандартом	100%	
Анализ (ВЭЖХ)	DM-0240 (черновая версия)/ G8-852-13	Результаты отчета (вес. %)	24,5%	
Отдельные примеси и сопутствующие вещества (ВЭЖХ)	DM-0240 (черновая версия)/ G8-852-13	Результат отчета (% площади пика)	RRT	% площади пика
			0,34	0,20
			0,36	0,09
			0,37	<0,05
			0,38	<0,05
			0,56	<0,05
			0,65	<0,05
			0,68	<0,05
			0,72	0,09
			0,80	0,05
			0,85	0,39
			0,91	<0,05
			1,02	0,08
			1,05	0,05
			1,10	<0,05
			1,13	<0,05
			1,44	<0,05
			1,47	0,06
			1,50	<0,05
			1,58	<0,05

Фиг. 13 (продолжения)

ThermoFisher
SCIENTIFIC

АКТ ТЕСТИРОВАНИЯ

Описание материала: 25:75 GFB-887:HPMCAS-M SDI
 Patheon партия #: D-18-078
 Дата производства: 12Dec2018
 Истечение срока: Нет данных
 Хранение: Комнатная температура
 Сертификат Рев. №: 1
 Страница: 2 из 6

Примечание: Содержит новый препарат для исследовательского использования только на лабораторных животных или для тестов *in vitro* Не для использования людьми.

Исследование	Процедура/ LNB Исх. №	Требования к отчетности	Результат
Всего примесей (ВЭЖХ)	DM-0240 (черновая версия)/ G8-852-13	Результаты отчета ≥0,05% (% площади)	1,01%
Содержание воды (KF)	AM-0233 (черновая версия) USP<921>/ G8-852-42	Результат отчета (вес. %)	0,20%
Остаточный растворитель (GC) a. Дихлорметан b. Метанол	AM-0021/ G8-852-49	a. NMT 660 PPM b. NMT 3000 PPM	a. Не обнаружено b. Не обнаружено
Термический анализ (MDSC)	DM-0046 USP<891>/ G8-852-39	Отчетные результаты	Tg=93°C±2°C (См. фиг. 1)
Степень кристаллизации (XRPD)	DM-0044 USP<941>/ G8-852-38	Отчетные результаты	Небольшой пик дифракции, наблюдаемый при 26°2θ (См. фиг. 2)
Распределение частиц по размерам с помощью лазерной дифракции	DM-0166 USP<429>(n=4)/ G8-852-50	Отчет о средних результатах для Dv10, Dv50, Dv90 в мкм	d10- 6,3 мкм d50- 23,9 мкм d90- 69,5 мкм
Морфология частиц (SEM)	USP<1181>/ G8-852-48	Отчетные результаты	См. фиг. 3

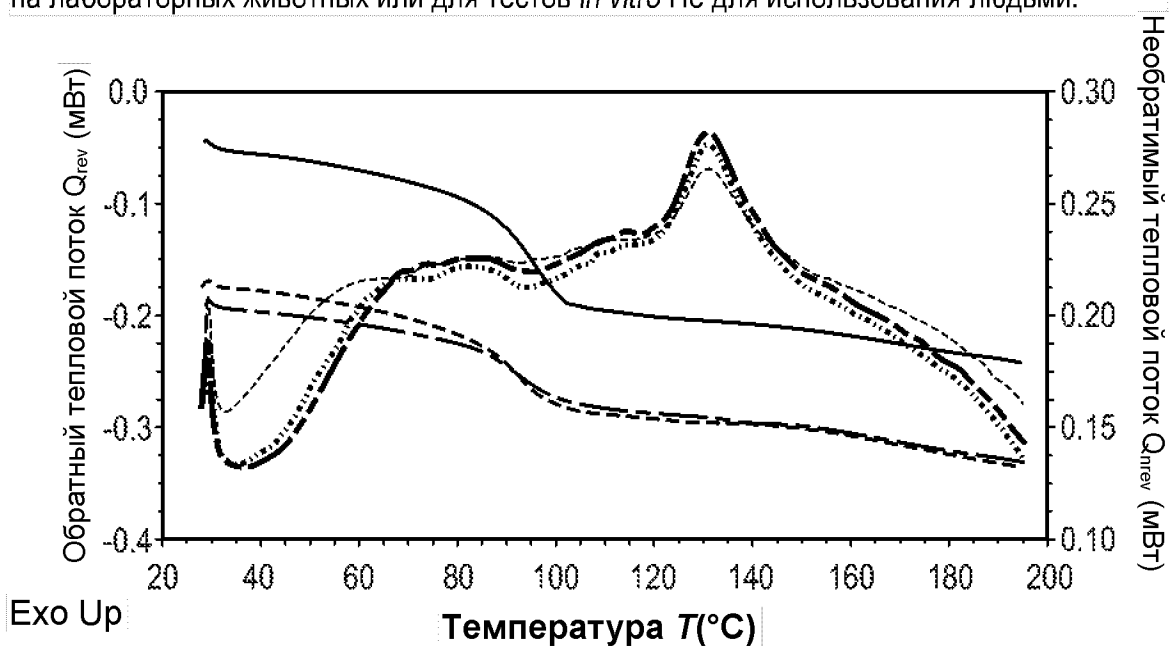
Фиг. 13 (продолжение)

ThermoFisher
 SCIENTIFIC

АКТ ТЕСТИРОВАНИЯ

Описание материала: 25:75 GFB-887:HPMCAS-M SDI
 Patheon партия #: D-18-078
 Дата производства: 12Дец2018
 Истечение срока: Нет данных
 Хранение: Комнатная температура
 Сертификат Рев. №: 1
 Страница: 3 из 6

Примечание: Содержит новый препарат для исследовательского использования только на лабораторных животных или для тестов *in vitro* Не для использования людьми.



Фиг. 1. MDSC 25:75 GFB-887:HPMCAS-M SDI (партия: D-18-078)

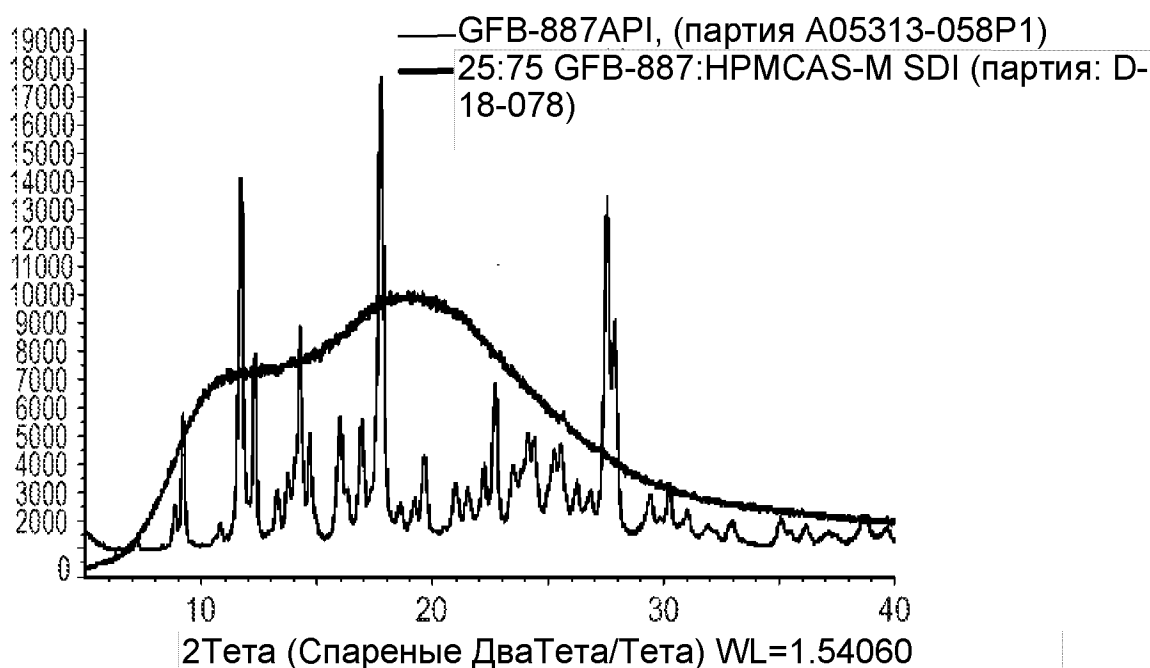
Фигура 13 (продолжение)

ThermoFisher
SCIENTIFIC

АКТ ТЕСТИРОВАНИЯ

Описание материала:	25:75 GFB-887:HPMCAS-M SDI
Patheon партия #:	D-18-078
Дата производства:	12Dec2018
Истечение срока	Нет данных
Хранение:	Комнатная температура
Сертификат Рев. №:	1
Страница:	4 из 6

Примечание: Содержит новый препарат для исследовательского использования только на лабораторных животных или для тестов *in vitro* Не для использования людьми.



Фигура 2. XRPD 25:75 GFB-887:HPMCAS-M SDI (партия: D-18-078)

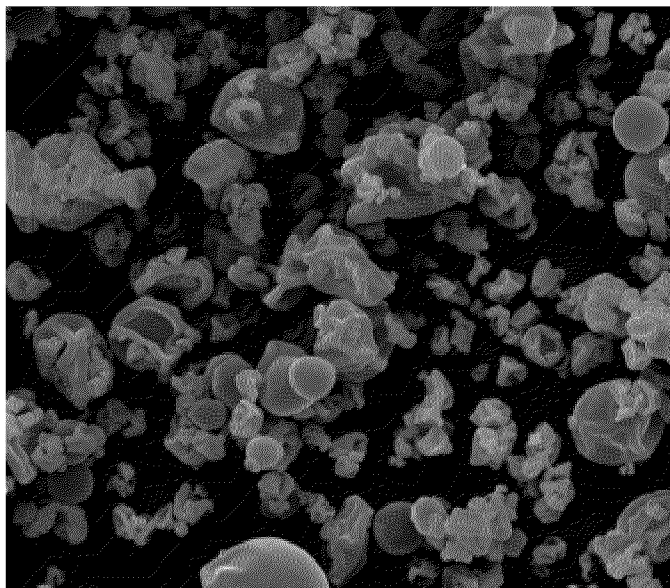
Фигура 13 (продолжение)

ThermoFisher
SCIENTIFIC

АКТ ТЕСТИРОВАНИЯ

Описание материала: 25:75 GFB-887:HPMCAS-M SDI
 Patheon партия #: D-18-078
 Дата производства: 12Dec2018
 Истечение срока: Нет данных
 Хранение: Комнатная температура
 Сертификат Рев. №: 1
 Страница: 5 из 6

Примечание: Содержит новый препарат для исследовательского использования только на лабораторных животных или для тестов in vitro. Не для использования людьми.



Увеличе- ние 1500x	Точка 3,0	HV 30,0 кВ	Det ETD	Ширина 10,8мм	12/27/2018 4:53:23PM	50,0 мкм	25:75 GFR*887:HPMCAS-M SDI 1
--------------------------	--------------	---------------	------------	------------------	-------------------------	----------	------------------------------

Фигура 3. SEM 25:75 GFB-887: HPMCAS-M SDI (партия: D-18-078)

Фигура 13 (продолжение)

ThermoFisher
SCIENTIFIC

АКТ ТЕСТИРОВАНИЯ

Описание материала: 25:75 GFB-887:HPMCAS-M SDI
 Patheon партия #: D-18-078
 Дата производства: 12Dec2018
 Истечение срока: Нет данных
 Хранение: Комнатная температура
 Сертификат Рев. №: 1
 Страница: 6 из 6

Примечание: Содержит новый препарат для исследовательского использования только на лабораторных животных или для тестов *in vitro* Не для использования людьми.

История пересмотра:

№ пересмотра	Изменение	Дата
00	Новый документ	10Jan2019
01	Обновление названия фиг. SEM	09May2019

Подготовил/Дата:	/подпись/	Эшли Мун Я являюсь автором данного документа 2019.05.09 13:31:24-07'00'
Подготовил/Дата:	/подпись/	Джеймс, Джейми Л. Я утверждаю данный документ 2019.05.09 14:53:50-07'00'

Фигура 14А

Описание образца GFB-887 API (партия TJ-GDF-9815-0-A-1)	Момент времени t=0	SSID 5593	RRT	0,35	0,37	0,38	0,39	0,56	0,65	0,68	0,80	0,85	0,91	1,00
			% площади пика	0,19	0,06	0,03	0,02	0,04	0,02	0,05	0,07	0,42	0,04	98,83
			Сообщенный % пика Площадь	0,19	0,06	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,05	0,07	0,42	<0,05	Н/Д

Описание образца GFB-887 API (партия: TJ-GDF-9815- 0-A-1)	Момент времени t=0	SSID 5593	RRT	1,02	1,06	1,10	1,42	1,46	Всего примесей
			% площади пика	0,05	0,03	0,4	0,02	0,07	
			Сообщенный % пика Площадь	0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,07	0,91%

Фигура 14В

Описание образца 7 вес.% Твердые вещества 25:75 Соединение 1 НРМСАС-М в 6:4 ДХМ:МеОН Раствор для распыления Партия: G8-936-10	Временная точка t=1 день при 40°C	SSID 5593	RRT	0,35	0,37	0,38	0,40	0,56	0,65	0,68	0,80	0,85	0,91	1,00
			% площади пика	0,18	0,06	0,03	0,02	0,02	0,03	0,03	0,08	0,43	0,05	98,85
			Сообщенный % пика	0,18	0,06	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,08	0,43	0,05	Н/Д
			Площадь											
			Абсолютное изменение примесей (%)	0,01	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	Н/Д
			% площади пика	0,17	0,06	0,02	0,02	0,03	0,04	0,03	0,08	0,40	0,06	98,87
			Сообщенный % пика	0,17	0,06	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,08	0,43	0,05	Н/Д
Описание образца 7 вес.% Твердые вещества 25:75 Соединение 1 НРМСАС-М в 6:4 ДХМ:МеОН Раствор для распыления Партия: G8-936-10	Временная точка t=1 день при 40°C	SSID 5593	RRT	1,02	1,06	1,10	1,42	1,46	Суммарное содержание примесей					
			% площади пика	0,05	0,02	0,05	0,02	0,0						
			Сообщенный % площади пика	0,05	<0,05	0,05	<0,05	0,07						
			Абсолютное изменение примесей (%)	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,97%					
			% площади пика	0,05	0,02	0,05	0,02	0,07						
			Сообщенный % площади пика	0,05	<0,05	0,05	<0,05	0,07						
			Абсолютное изменение примесей (%)	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,94%					

Фигура 14С

Описание образца 7 вес.% Твердые вещества 25:75 Соединение 1 NPCAS-M in 6:4 DCM:MeOH Раствор для распыления Партия: G8-936-10	Временная точка t=3 дня при 40°C	SSID 6599	RRT	0,35	0,37	0,38	0,40	0,56	0,65	0,68	0,80	0,85	0,91	0,96
			% площади пика	0,16	0,07	0,02	0,03	0,03	0,03	0,03	0,07	0,41	0,07	
			Сообщенный % площади пика	0,16	0,07	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,07	0,41	0,07	<0,05
			Абсолютное изменение примесей (%)	0,03	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,00	0,01	0,03	0,00
			% площади пика	0,17	0,07	0,02	0,04	0,03	0,03	0,03	0,07	0,42	0,07	0,02
			Сообщенный % пика	0,17	0,07	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,07	0,42	0,07	<0,05
			Площадь Абсолютное изменение примесей (%)	0,02	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,02	0,00	0,00	0,03	0,02
Описание образца 7 вес.% Твердые вещества 25:75 Соединение 1 NPCAS- M в 6:4 ДХМ:MeOH Раствор для распыления Партия: G8-936-10	Временная точка t=3 дня при 40°C	SSID 6599	RRT	1,00	1,02	1,06	1,10	1,42	1,46	1,48	Суммарное содержание примесей			
			% площади пика	98,84	0,04	0,03	0,05	0,02	0,07	0,03				
			Сообщенный % площади пика	Н/Д	<0,05	<0,05	0,05	<0,05	0,07	<0,05				
			Абсолютное изменение примесей (%)	Н/Д	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,03	0,90%			
			% площади пика	98,87	0,04	0,02	0,02	0,02	0,08					
			Сообщенный % площади пика	Н/Д	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,08					
			Абсолютное изменение примесей (%)	Н/Д	0,01	0,01	0,02	0,00	0,01		0,88%			

Фигура 14D

Эмульсии Внешние характеристики 7 вес.% Твердые вещества 25:75 Соединение 1 HPMCAS-M в 6:4 ДХМ:MeOH Раствор для распыления Партия: G8-936-10	Временная точка t=6 дней при 40°C	SSID 7188	RRT	0,35	0,37	0,38	0,40	0,56	0,65	0,68	0,80	0,85	0,89	0,92
			Площадь пика	0,17	0,06	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,04	0,38	0,03	0,14
			Сообщенная площадь пика	0,17	0,06	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,38	<0,05	0,14
			Абсолютное изменение примесей ()	0,02	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00	0,03	0,03	0,04	0,03	0,10
			Площадь пика	0,17	0,06	0,03	0,02	0,03	0,03	0,03	0,05	0,38	0,02	0,15
			Сообщенный пик Площадь	0,17	0,06	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,05	0,38	<0,05	0,15
			Абсолютное изменение примесей ()	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,02	0,04	0,02	0,11

Описание образца 7 вес.% Твердые вещества 25:75 Соединение 1 HPMCAS-M в 6:4 DCM:MeOH Раствор для распыления Партия: G8-936-10	Момент времени t=6 дней при 40°C	SSID 7188	RRT	0,96	1,0 0	1,02	1,05	1,10	1,43	1,46	1,48	1,49	1,51	1,56
			% площади пика	0,05	98. 61	0,04	0,03	0,05	0,02	0,06	0,03	0,03	0,05	0,03
			Сообщенный % площади пика	0,05	Н/Д	<0,05	<0,05	0,05	<0,05	0,06	<0,05	<0,05	0,05	<0,05
			Абсолютное изменение примесей (%)	0,05	Н/Д	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,03	0,03	0,05	0,03
			% площади пика	0,05	98. 62	0,04		0,05	0,02	0,07			0,05	0,04
			Сообщенный % пика Площадь	0,05	Н/Д	<0,05	<0,05	0,05	<0,05	0,07			0,05	<0,05
			Абсолютное изменение примесей (%)	0,05	Н/Д	0,01	0,03	0,01	0,00	0,00			0,05	0,04

Фигура 14D (продолжение)

Описание образца 7 вес.% Твердые вещества 25:75 Соединение 1 НPMCAS-M в 6:4 ДХМ:MeOH Раствор для распыления Партия: G8-936-10	Временная точка t=6 дней при 40°C	SSID 7188	RRT	1,78	Суммарное содержание примесей
			% площади пика	0,05	
			Сообщенный % площади пика	0,05	
			Абсолютное изменение примесей (%)	0,05	1,01%
			% площади пика	0,09	
			Сообщенный % пика Площадь	0,09	
			Абсолютное изменение примесей (%)	0,09	1,12%

Фигура 14Е

Описание образца 7 вес.% Твердые вещества 25:75 Соединение 1 НРМСАС-М в 6:4 DCM:MeOH Раствор для распыления Партия: G8-936-10	Временная точка t=7 дней при 40°C	SSID 8039	RRT	0,35	0,37		0,39	0,56	0,65	0,68	0,80	0,85	0,89	0,92
			% площади пика	0,17	0,06		0,03	0,06	0,02	0,04	0,07	0,38	0,05	0,17
			Сообщенный % площади пика	0,17	0,06	H/O	<0,05	0,06	<0,05	<0,05	0,07	0,38	0,05	0,17
			Абсолютное изменение примесей (%)	0,02	0,00	0,03	0,01	0,02	0,00	0,01	0,00	0,04	0,05	0,13
			% площади пика	0,17	0,06		0,02	0,03	0,04	0,02	0,05	0,39	0,03	0,17
			Сообщенный % пика Площадь	0,17	0,06	H/O	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,05	0,39	<0,05	0,17
			Абсолютное изменение примесей (%)	0,02	0,00	0,03	0,00	0,01	0,02	0,01	0,02	0,03	0,03	0,13

Описание образца 7 вес.% Твердые вещества 25:75 Соединение 1 НРМСАС-М в 6:4 ДХМ:MeOH Раствор для распыления партия: G8-936-10	Момент времени t=7 дней при 40°C	SSID 8039	RRT	0,96	1,00	1,02	1,05	1,10	1,43	1,46	1,51	1,57	Всего примесей	
			% площади пика	0,06	98,56	0,04	0,02	0,05	0,04	0,08	0,07	0,04		
			Сообщенный % площади пика	0,06	H/D	<0,05	<0,05	0,05	<0,05	0,08	0,07	<0,05		
			Абсолютное изменение примесей (%)	0,06	H/D	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,07	0,04	1,22%	
			% площади пика	0,06	98,55	0,04	0,02	0,06	0,04	0,08	0,08	0,08		
			Сообщенный % площади пика	0,06	H/D	<0,05	<0,05	0,06	<0,05	0,08	0,08	0,08		
			Абсолютное изменение примесей (%)	0,06	H/D	0,01	0,01	0,02	0,02	0,01	0,08	0,08	1,20%	

Фигура 14F

Эмульсии Внешние характеристики 7 вес.% Твердые вещества 25:75 Соединение 1 HPMCAS-M в 6:4 DCM:MeOH Раствор для распыления Партия: G8-936-10	Момент времени t=9 дней при 40°C	SSID 8972	RRT	0,35	0,37		0,39	0,45	0,56	0,66	0,68	0,80	0,85	0,89
			% площади пика	0,17	0,06		0,05	0,03	0,03	0,03	0,02	0,06	0,41	0,02
			Сообщенный % площади пика	0,17	0,06	H/O	0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,06	0,41	<0,05
			Абсолютное изменение примесей (%)	0,02	0,00	0,03	0,03	0,03	0,01	0,01	0,03	0,01	0,01	0,02
			% площади пика	0,17	0,06		0,02		0,03	0,02	0,03	0,05	0,41	0,02
			Сообщенный % пика	0,17	0,06	H/O	<0,05		<0,05	0,05	<0,05	0,05	0,41	<0,05
			Площадь											
Абсолютное изменение примесей (%)	0,02	0,00	0,03	0,00		0,01	0,00	0,02	0,02	0,01	0,02			

Описание образца 7 вес.% Твердые вещества 25:75 Соединение 1 HPMCAS-M в 6:4 ДХМ:MeOH Раствор для распыления партия: G8-936-10	Временная точка t=9 дней при 40°C	SSID 8972	RRT	0,92	0,96	1,00	1,02	1,05	1,10	1,43	1,46	1,48	1,51	1,57	Всего примесей	
			% площади пика	0,12	0,06	98,63	0,04	0,02	0,05	0,03	0,07	0,02	0,03	0,05		
			Сообщенный % площади пика	0,12	0,06	H/Д	<0,05	<0,05	0,05	<0,05	0,07	<0,05	<0,05	0,05		
			Абсолютное изменение примесей (%)	0,08	0,06	H/Д	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,02	0,03	0,05		1,10%
			% площади пика	0,11	0,06	98,66	0,04	0,02	0,04	0,04	0,06	0,02	0,05	0,09		
			Сообщенный % площади пика	0,11	0,06	H/Д	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,06	<0,05	0,05	0,09		
			Абсолютное изменение примесей (%)	0,07	0,06	H/Д	0,01	0,01	0,00	0,02	0,01	0,02	0,05	0,09		1,06%

Фигура 14G

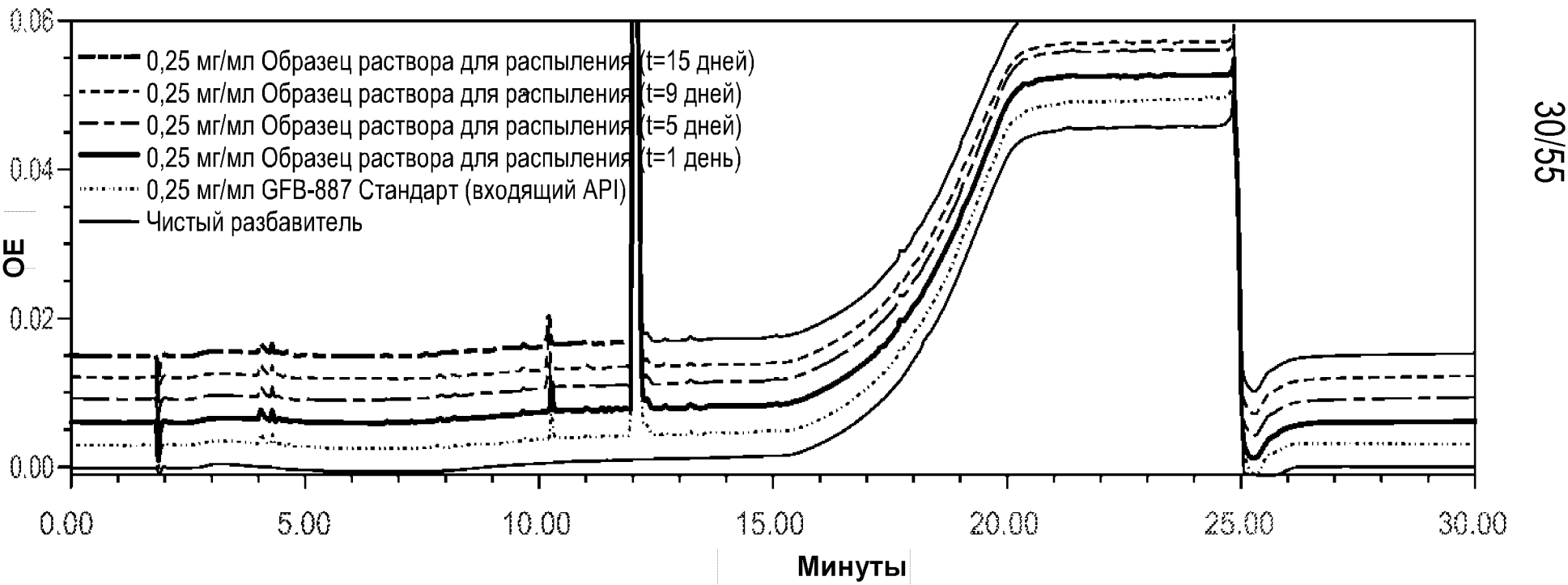
Описание образца 7 вес. % Твердые вещества 25:75 Соединение 1 HPMCAS-M в 6:4 ДХМ:MeOH Раствор для распыления партия: G8-936- 10	Временна я точка t=13 дней при 40°C	SSID 10085	RRT	0,34	0,36	0,37	0,38	0,56	0,66	0,68	0,78	0,80	0,85	0,86	
			Площадь пика	0,22	0,11	0,04	0,07	0,06	0,02		0,03	0,04	0,33	0,06	
			Сообщенная площадь пика	0,22	0,11	<0,05	0,07	0,06	<0,05		<0,05	<0,05	0,33	0,06	
			Абсолютное изменение примесей (%)	0,03	0,05	0,01	0,05	0,02	0		0,02	0,03	0,09	0,06	
			Площадь пика	0,23	0,12	0,04	0,06	0,06	0,02	0,02	0,02	0,05	0,33	0,06	
			Сообщенная площадь пика	0,23	0,12	<0,05	0,06	0,06	<0,05	<0,05	<0,05	0,05	0,33	0,06	
			Абсолютное изменение примесей (%)	0,04	0,06	0,01	0,04	0,02	0	0,02	0,03	0,02	0,09	0,06	

Описание образца 7 вес.% Твердые вещества 25:75 Соединение 1 HPMCAS-M в 6:4 ДХМ:MeOH Раствор для распыления партия: G8-936- 10	Временная точка t=13 дней при 40°C	SSID 10085	RRT	0,88	0,92	0,94	0,96	1,00	1,02	1,10	1,43	1,47	1,52	1,56	1,58	Всего примесей
			Площадь пика	0,03	1,09	0,10	0,10	96,48	0,06	0,04	0,03	0,38	0,57	0,10	0,04	
			Сообщенный пик Площадь	<0,05	1,09	0,10	0,10	Н/Д	0,06	<0,05	<0,05	0,38	0,57	0,10	<0,05	
			Абсолютное Изменение примесей (%)	0,03	1,05	0,1	0,1	Н/Д	0,01	0	0,01	0,31	0,57	0,09	0,04	3,25%
			Площадь пика	0,03	1,08	0,1	0,1	96,44	0,06	0,05	0,03	0,39	0,57	0,09	0,04	
			Сообщенный пик Площадь	<0,05	1,08	0,1	0,1	Н/Д	0,06	0,05	<0,05	0,39	0,57	0,09	<0,05	
			Абсолютное Изменение примесей (%)	0,03	1,04	0,1	0,1	Н/Д	0,01	0,01	0,01	0,32	0,57	0,09	0,04	3,35%

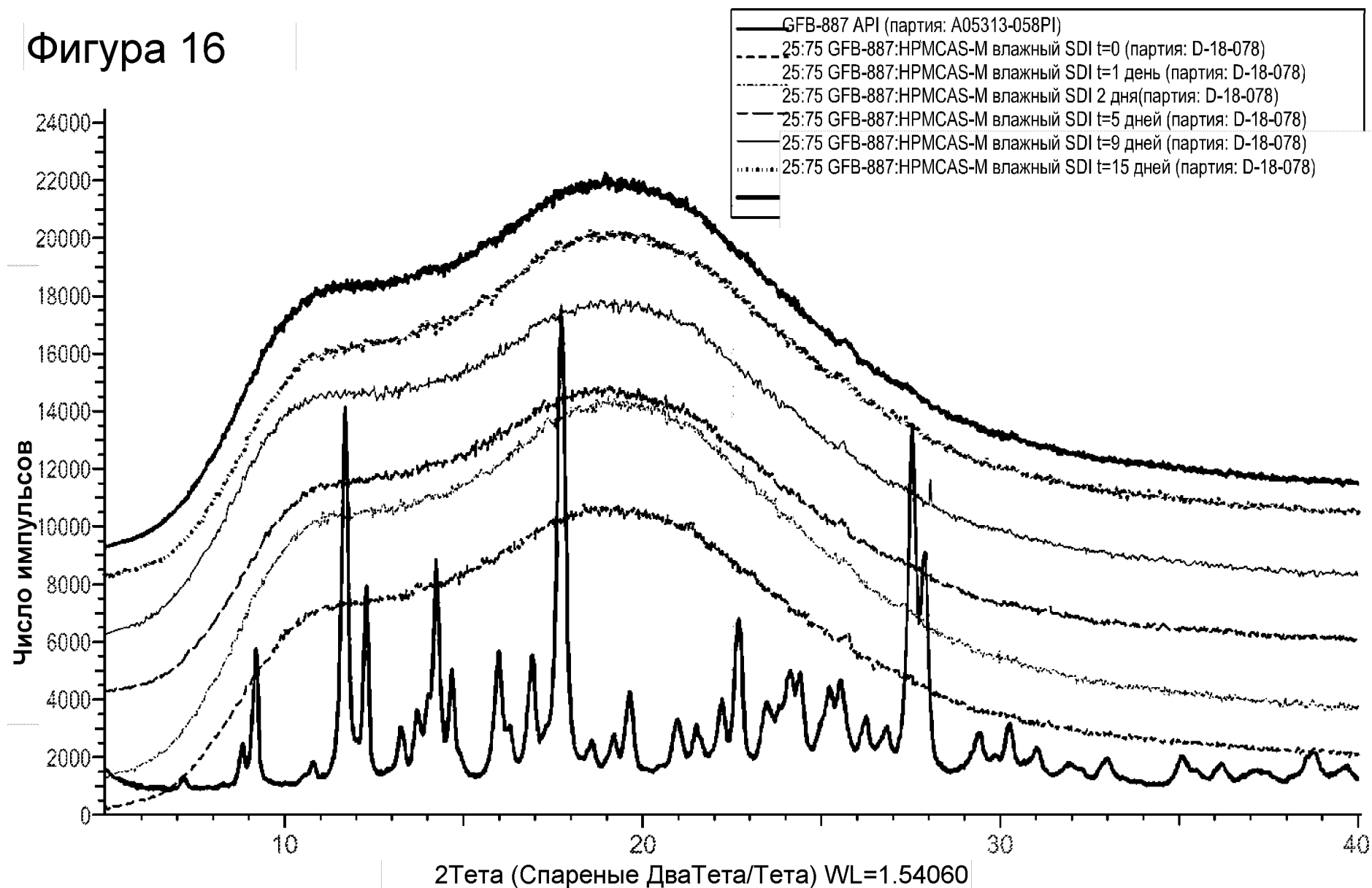
Фигура 15А

Описание образца GFB-887 API (партия: TJ-GDF-9815-0-A-I)	Момент времени t=0	RRT	0,85	0,91	1,00	1,02	1,05	1,10		1,44	1,47		1,58	Всего примесей
		% площади пика	0,40%	0,04%	98,74%	0,08%	0,02%	0,04%		0,02%	0,07%		0,03%	0,97%
		Сообщенный % площади пика	0,40%	<0,05%	Н/Д	0,08%	<0,05%	<0,05%	Н/О	<0,05%	0,07%	Н/О	<0,05%	
Описание образца 25:75 GFB-887:HPMCAS-M Влажный SDI Партия: D-18-078	Момент времени t=1 день	RRT	0,85	0,91	1,00	1,02	1,05	1,10		1,43	1,47		1,58	Всего примесей
		% площади пика	0,40%	0,03%	98,78%	0,07%	0,02%	0,05%		0,03%	0,07%		0,04%	0,93%
		Сообщенный % площади пика	0,40%	<0,05%	Н/Д	0,07%	<0,05%	0,05%	Н/О	<0,05%	0,07%	Н/О	<0,05%	
		Абсолютное изменение примесей	0,00%	0,01%	Н/Д	0,01%	0,00%	0,01%	0,00%	0,01%	0,00%	0,00%	0,01%	
Описание образца 25:75 GFB-887:HPMCAS-M Влажный SDI Партия: D-18-078	Момент времени t=5 дней	RRT	0,85	0,91	1,00	1,02	1,05	1,10	<u>1,13</u>	1,44	1,47	1,50	1,58	Всего примесей
		% площади пика	0,39%	0,03%	98,72%	0,08%	0,02%	0,05%	<u>0,06%</u>	0,02%	0,07%	0,04%	0,06%	1,04%
		Сообщенный % площади пика	0,39%	<0,05%	Н/Д	0,08%	<0,05%	0,05%	<u>0,06%</u>	<0,05%	0,07%	<0,05%	0,06%	
		Абсолютное изменение примесей	0,01%	0,01%	Н/Д	0,00%	0,00%	0,01%	<u>0,06%</u>	0,00%	0,00%	0,04%	0,03%	
Описание образца 25:75 GFB-887:HPMCAS-M Влажный SDI Партия: D-18-078	Момент времени t=9 дней	RRT	0,85	0,91	1,00	1,02	1,05	1,10			1,47	1,50	1,58	Всего примесей
		% площади пика	0,41%	0,04%	98,73%	0,08%	0,02%	0,05%			0,07%	0,03%	0,06%	1,02%
		Сообщенный % площади пика	0,41%	<0,05%	Н/Д	0,08%	<0,05%	0,05%	Н/О	Н/О	0,07%	<0,05%	0,06%	
		Абсолютное изменение примесей	0,01%	0,00%	Н/Д	0,00%	0,00%	0,01%	0,00%	0,02%	0,00%	0,03%	0,03%	
Описание образца 25:75 GFB-887:HPMCAS-M Влажный SDI Партия: D-18-078	Момент времени t=15 дней	RRT	0,85	0,91	тоже	1,02	1,05	1,10		1,43	1,47	1,49	1,58	Всего примесей
		% площади пика	0,42%	0,03%	98,77%	0,07%	0,03%	0,07%		0,02%	0,07%	0,04%	0,05%	1,02%
		Сообщенный % площади пика	0,42%	<0,05%	Н/Д	0,07%	<0,05%	0,07%	Н/О	<0,05%	0,07%	<0,05%	0,05%	
		Абсолютное изменение примесей	0,02%	0,01%	Н/Д	0,01%	0,01%	0,03%	0,00%	0,00%	0,00%	0,04%	0,02%	

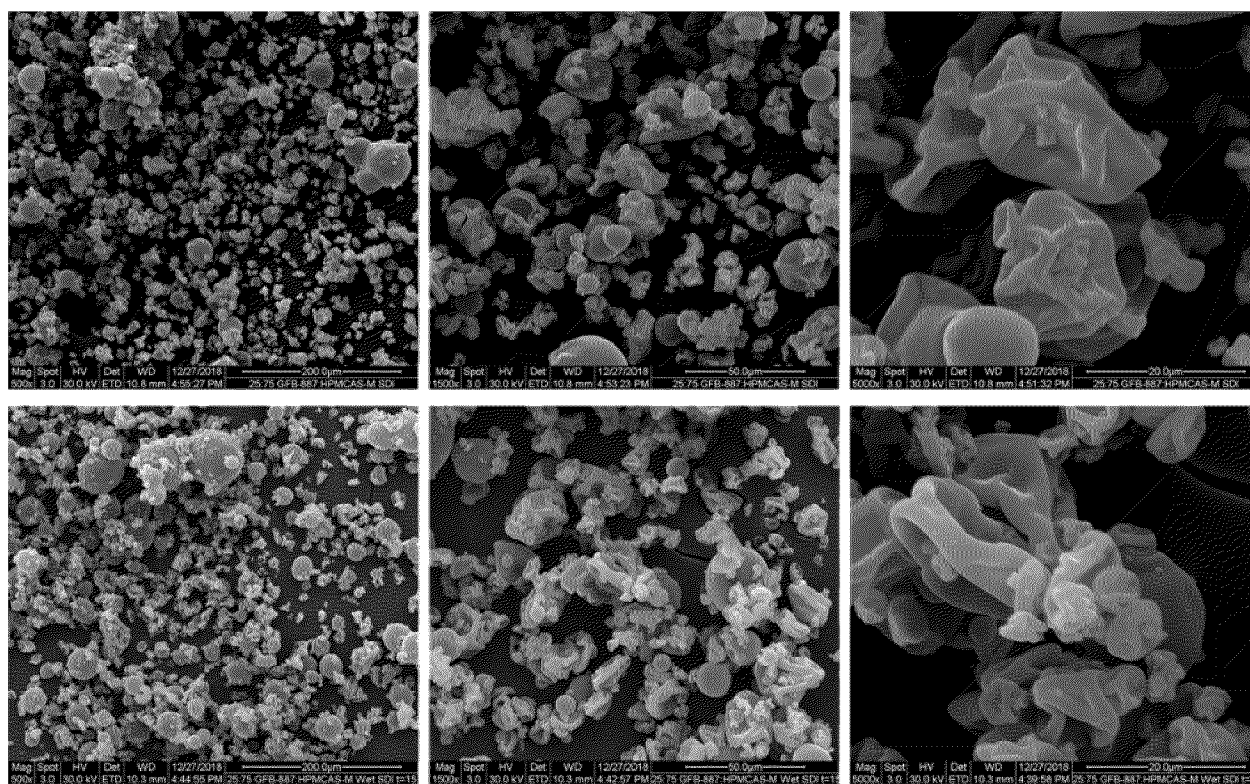
Фигура 15В



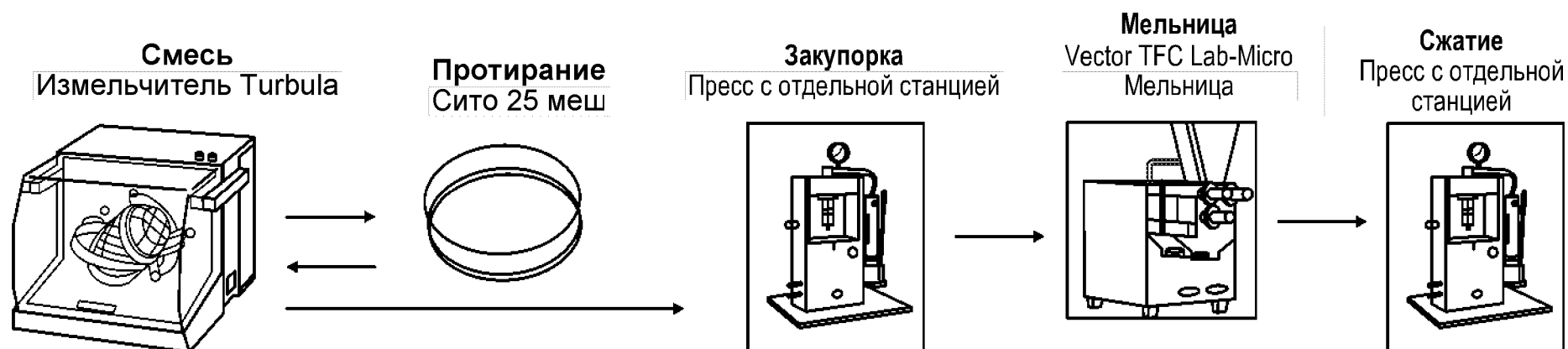
Фигура 16



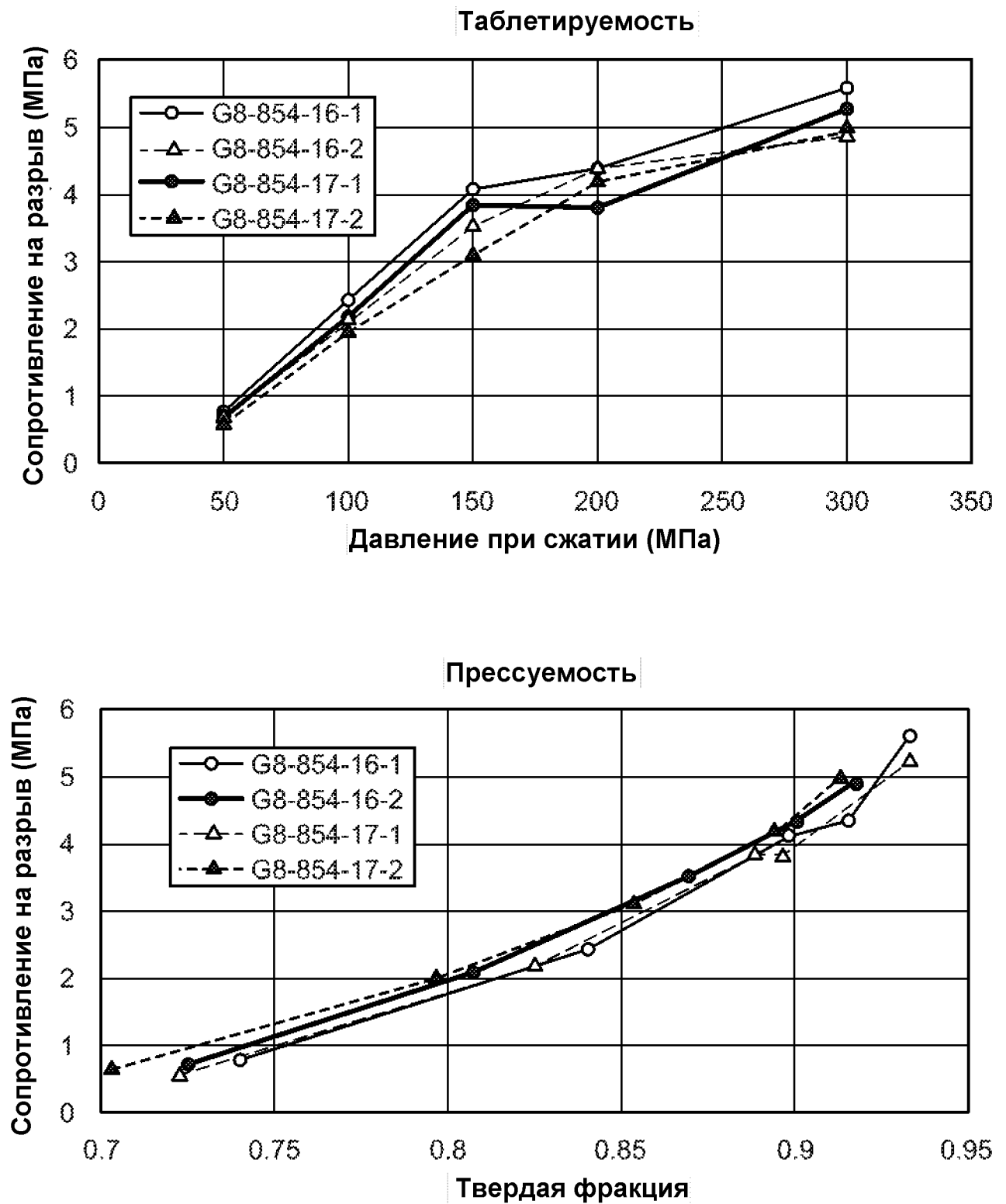
Фигура 17



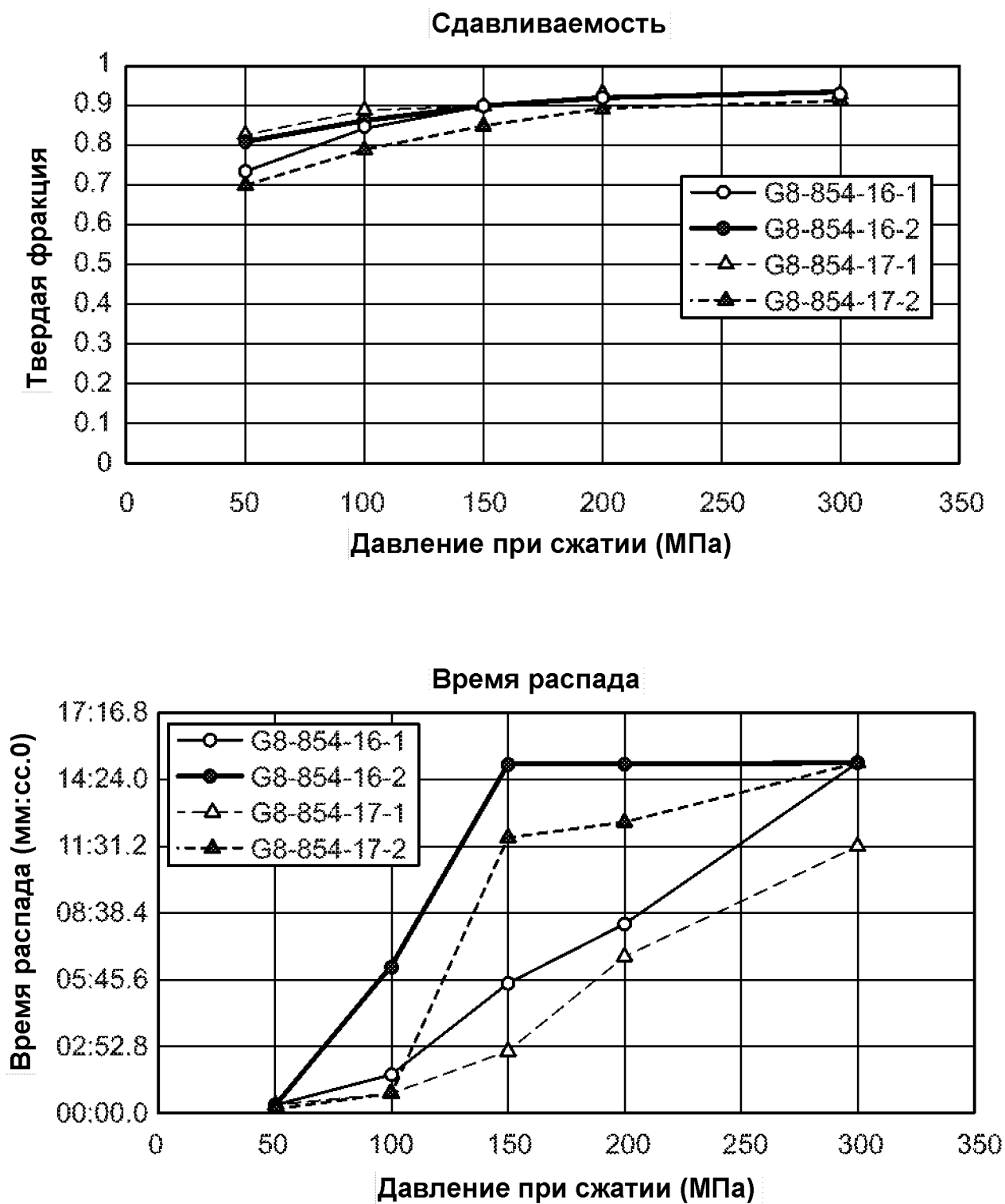
Фигура 18



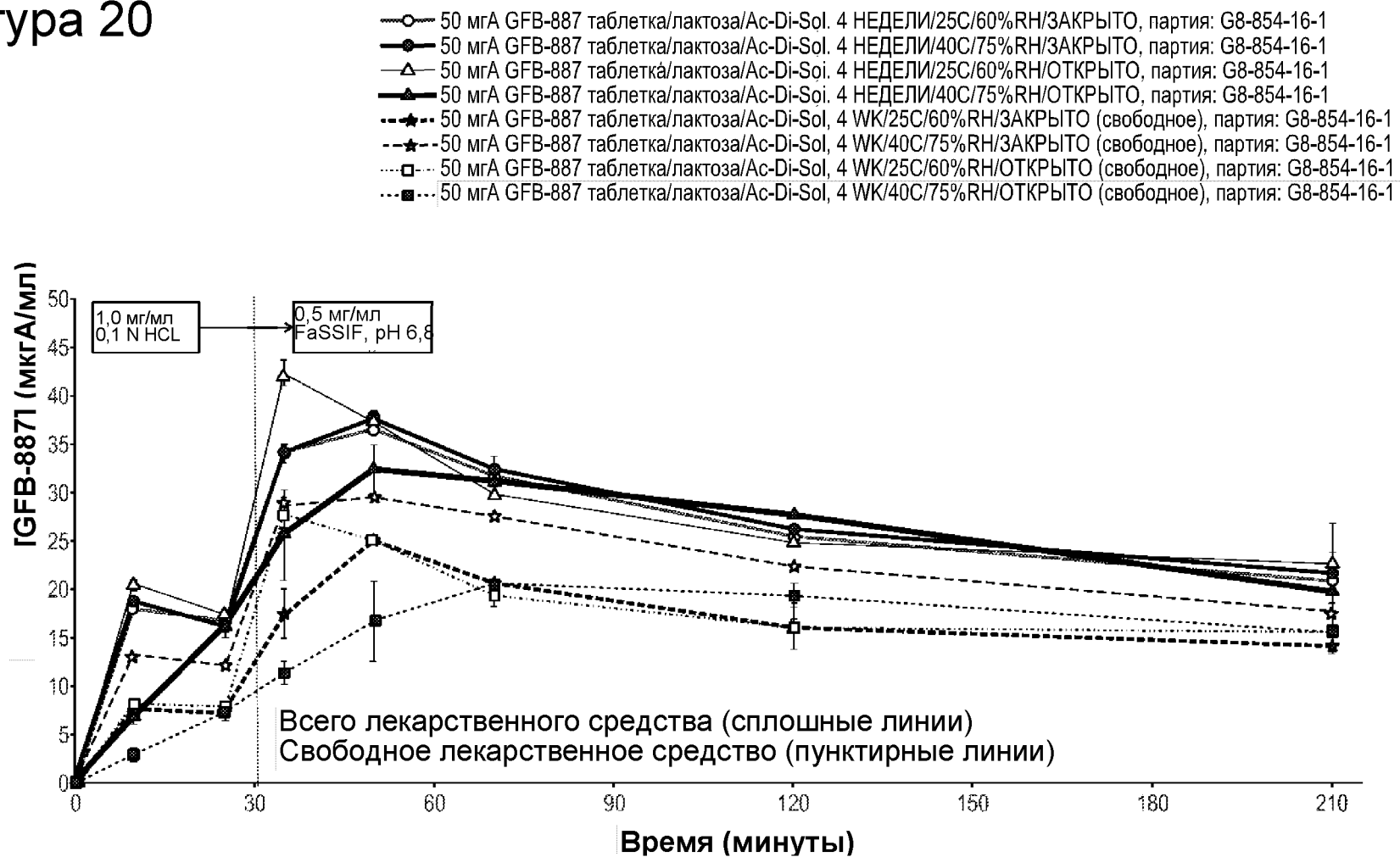
Фигура 19



Фигура 19 (продолжение)



Фигура 20

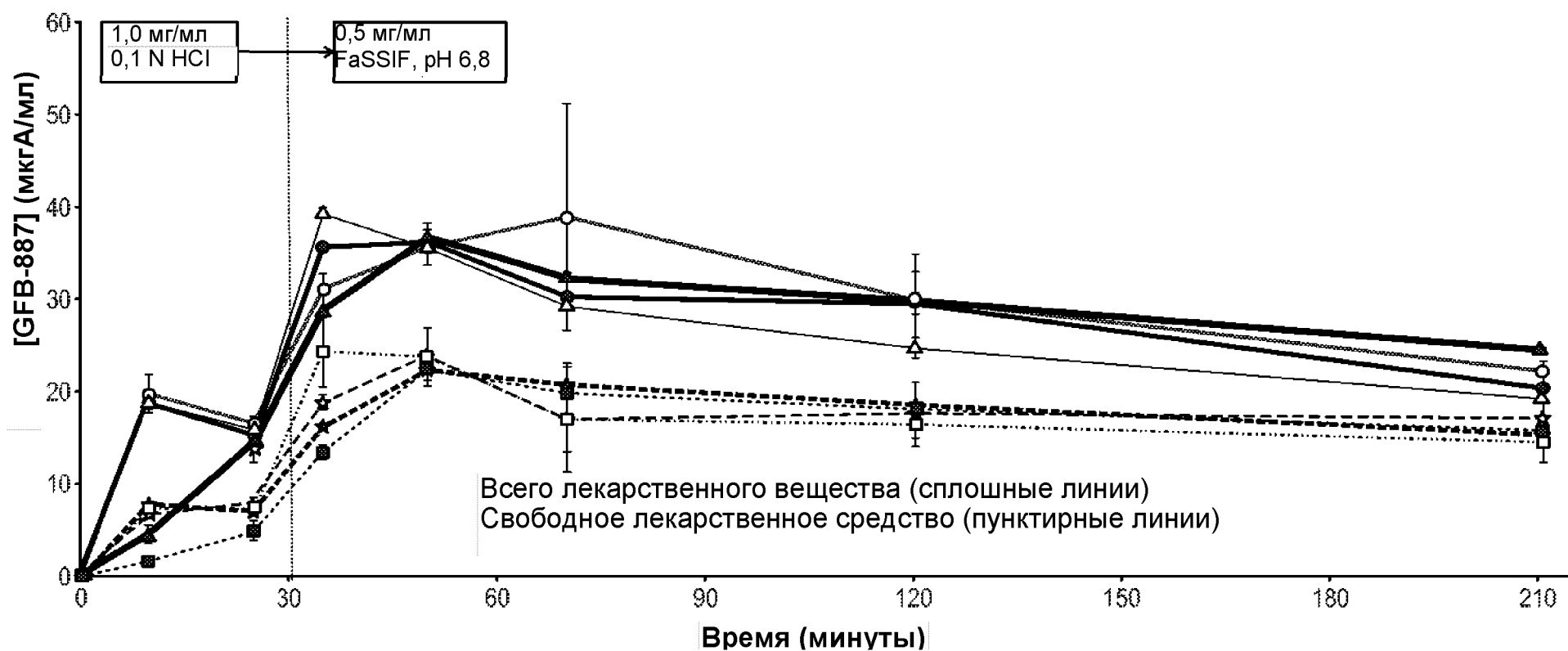


Фигура 20 (продолжение)

Образец	№ партии	Препарат (пгА/мл)	Препарат $C_{\max}$ FaSSIF (мкгА/мл)	Препарат AUC_{35-210} FaSSIF (мин.*мкгА/мл)	Препарат C_{210} (мкгА/мл)
50 мгА GFB-887 таблетка/лактоза/Ас-Di-Sol, 4 WK/25C/60%RH/ЗАКРЫТО	G8-854-16-1	18	36,7	4700	20,9
50 мгА GFB-887 таблетка/лактоза/Ас-Di-Sol 4 WK/40C/75%RH/ЗАКРЫТО	G8-854-16-1	19	37,7	4900	21,7
50 мгА GFB-887 таблетка/лактоза/Ас-Di-Sol, 4 WK/25C/60%RH/ОТКРЫТО	G8-854-16-1	21	42,3	4800	22,7
50 мгА GFB-887 таблетка/лактоза/Ас-Di-Sol, 4 WK/40C/75%RH/ОТКРЫТО	G8-854-16-1	16	32,4	4700	19,8
50 мгА GFB-887таблетка/лактоза/Ас-Di-Sol, 4 WK/25C/60%RH/ЗАКРЫТО (свободное)	G8-854-16-1	8	25,0	3100	14,3
50 мгА GFB-887таблетка/лактоза/Ас-Di-Sol, 4 WK/40C/75%RH/ЗАКРЫТО (свободное)	G8-854-16-1	13	29,6	4100	17,7
50 мгА GFB-887 таблетка/лактоза/Ас-Di-Sol, 4 WK/25C/60%RH/ОТКРЫТО (свободное)	G8-854-16-1	8	28,0	3200	15,6
50 мгА GFB-887 таблетка/лактоза/Ас-Di-Sol, 4 WK/40C/75%RH/ОТКРЫТО (свободное)	G8-854-16-1	7	20,6	3200	15,5

Фигура 21

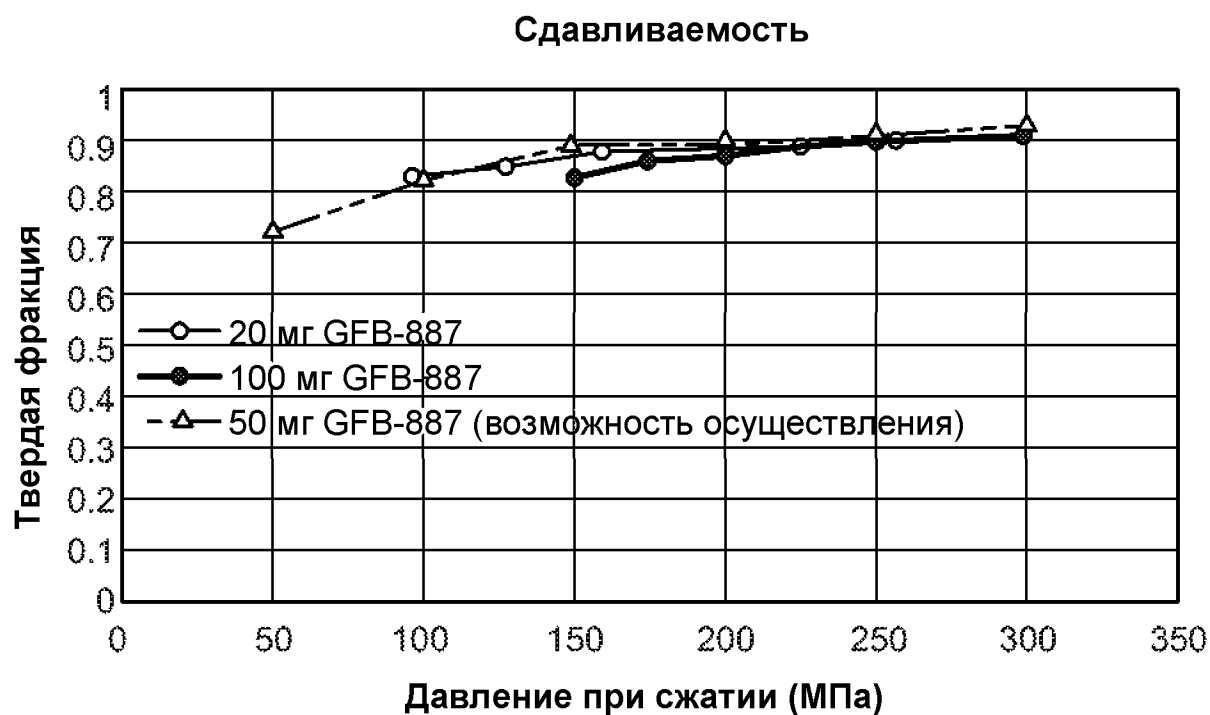
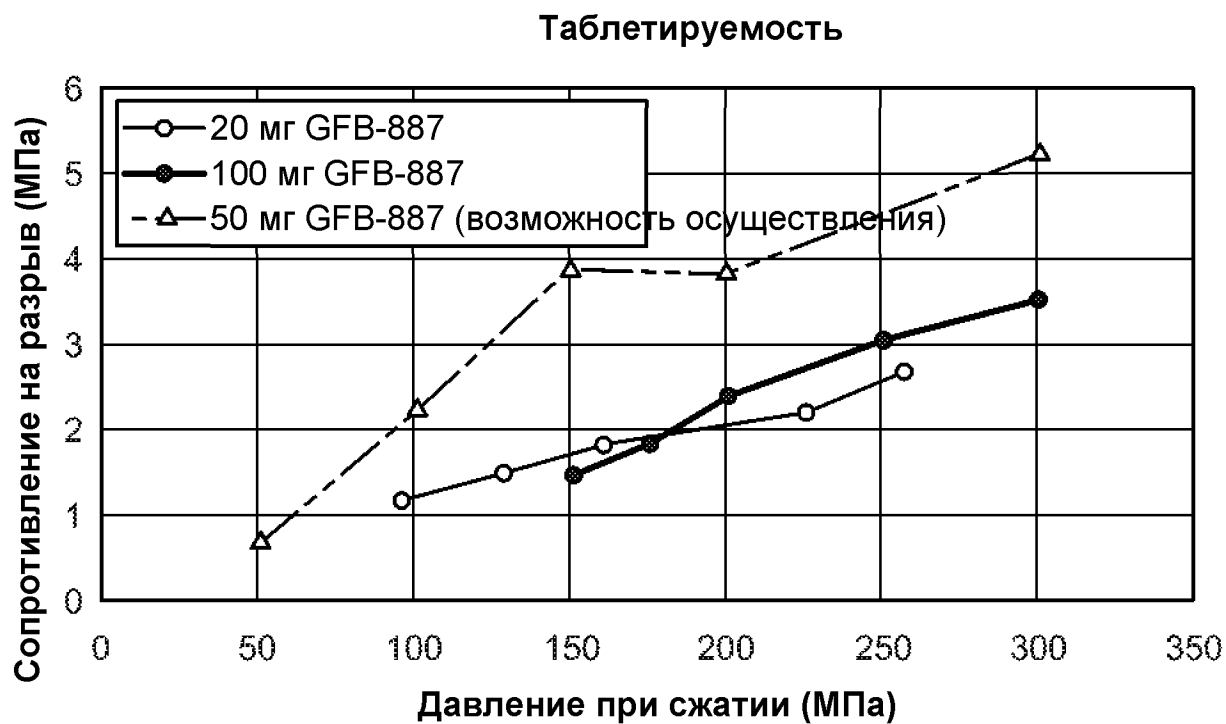
- 50 мгA GFB-887 таблетка/маннит/Ас-Di-Sol, 4 WK/25C/60%RH/ЗАКРЫТО, партия: G8-854-17-1
- 50 мгA GFB-887 таблетка/маннит/Ас-Di-Sol, 4 WK/40C/75%RH/ЗАКРЫТО, партия: G8-854-17-1
- △ 50 мгA GFB-887 таблетка/маннит/Ас-Di-Sol, 4 WK/25C/60%RH/ОТКРЫТО, партия: G8-854-17-1
- ▲ 50 мгA GFB-887 таблетка/маннит/Ас-Di-Sol, 4 WK/40C/75%RH/ОТКРЫТО. Партия: G8-854-17-1
- ★- 50 мгA GFB-887 таблетка/маннит/Ас-Di-Sol, 4 WK/25C/60%RH/ЗАКРЫТО (свободное), партия: G8-854-17-1
- ★- 50 мгA GFB-887 таблетка/маннит/Ас-Di-Sol, 4 WK/40C/75%RH/ЗАКРЫТО (свободное), партия: G8-854-17-1
- 50 мгA GFB-887 таблетка/маннит/Ас-Di-Sol, 4 WK/25C/60%RH/ОТКРЫТО (свободное), партия: G8-854-17-1
- 50 мгA GFB-887 таблетка/маннит/Ас-Di-Sol, 4 WK/40C/75%RH/ОТКРЫТО (свободное), партия: G8-854-17-1



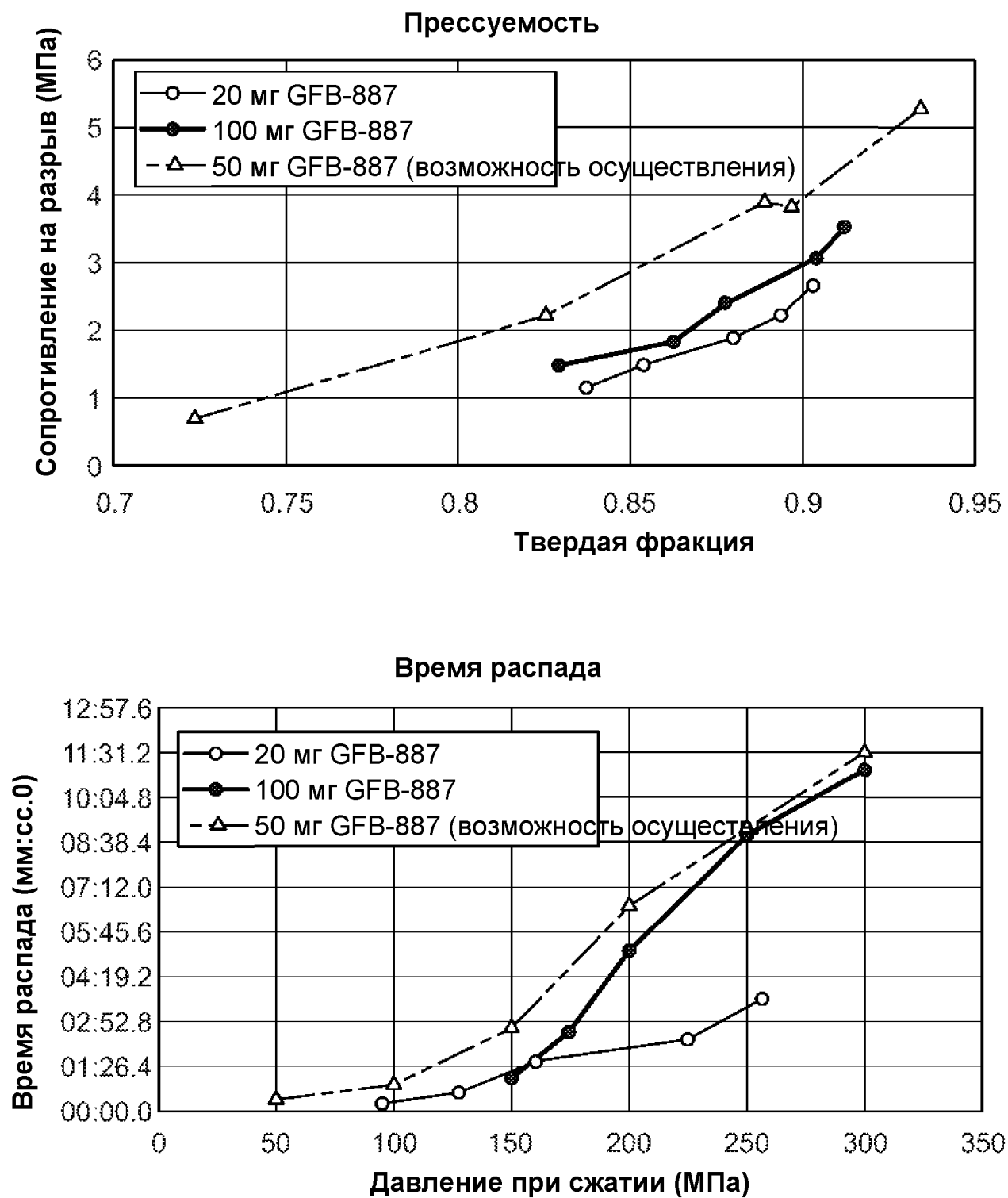
Фигура 21 (продолжение)

Эмульсии	№ партии	Препарат C _{rrm} CJR (мкгА/мл)	Препарат C _{max} FaSSIF (мкгА/мл)	Препарат AUC ₃₅₋₂₁₀ FaSSIF (мин.*мкгА/мл)	Препарат C ₂₁₀ (мкгА/мл)
50 мгА GFB-887 таблетка/маннит/Ас-Di-Sol, 4 WK/25C/60%RH/ЗАКРЫТО	G8-854-17-1	20	38,8	5300	22,4
50 мгА GFB-887 таблетка/маннит/Ас-Di-Sol, 4 WK/40C/75%RH/ЗАКРЫТО	G8-854-17-1	19	36,0	4900	20,5
50 мгА GFB-887 таблетка/маннит/Ас-Di-Sol, 4 WK/25C/60%RH/ОТКРЫТО	G8-854-17-1	19	39,3	4500	19,3
50 мгА GFB-887 таблетка/маннит/Ас-Di-Sol, 4 WK/40C/75%RH/ОТКРЫТО	G8-854-17-1	15	36,8	5200	24,6
50 мгА GFB-887 таблетка/маннит/Ас-Di-Sol, 4 WK/25C/60%RH/ЗАКРЫТО (свободное)	G8-854-17-1	8	23,9	3200	17,1
50 мгА GFB-887 таблетка/маннит/Ас-Di-Sol, 4 WK/40C/75%RH/ЗАКРЫТО (свободное)	G8-854-17-1	8	22,4	3200	15,3
50 мгА GFB-887 таблетка/маннит/Ас-Di-Sol, 4 WK/25C/60%RH/ОТКРЫТО (свободное)	G8-854-17-1	8	24,3	3000	14,5
50 мгА GFB-887 таблетка/маннит/Ас-Di-Sol, 4 WK/40C/75%RH/ОТКРЫТО (свободное)	G8-854-17-1	5	22,4	3200	15,9

Фигура 22

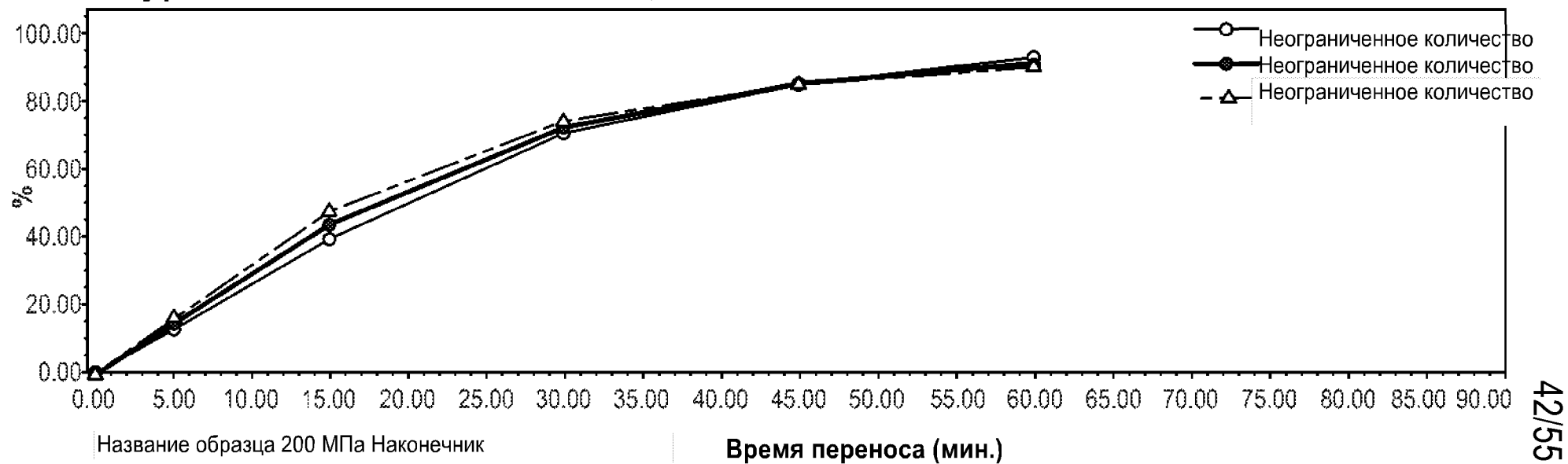


Фигура 22 (продолжение)



Фигура 23

График растворения: GFB-887

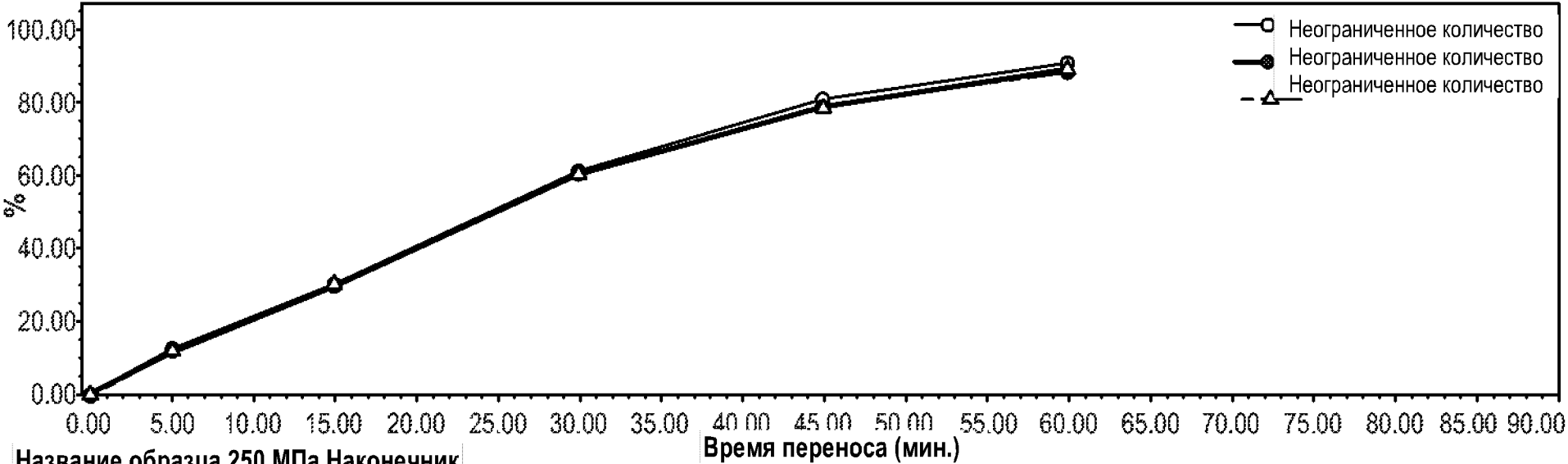


Процент растворения компонента GFB-887 Канал: DAD .0.0

	Баня	Сосуд	Инъекция	5,0 мин.	15,0 мин.	30,0 мин.	45,0 мин.	60,0 мин.	75,0 мин.
1	A	1	1	12	40	70	85	93	98
2	A	2	1	16	47	74	85	91	95
3	A	3	1	15	43	72	85	92	95
Среднее значение				14	43	72	85	92	96
Макс.				16	47	74	85	93	98
мин.				12	40	70	85	91	95
%ОСО				12,153	8,940	2,327	0,183	1,331	1,687
Стандартное отклонение				1,749	3,872	1,680	0,156	1,221	1,617

Фигура 24

График растворения: GFB-887



Название образца 250 МПа Наконечник

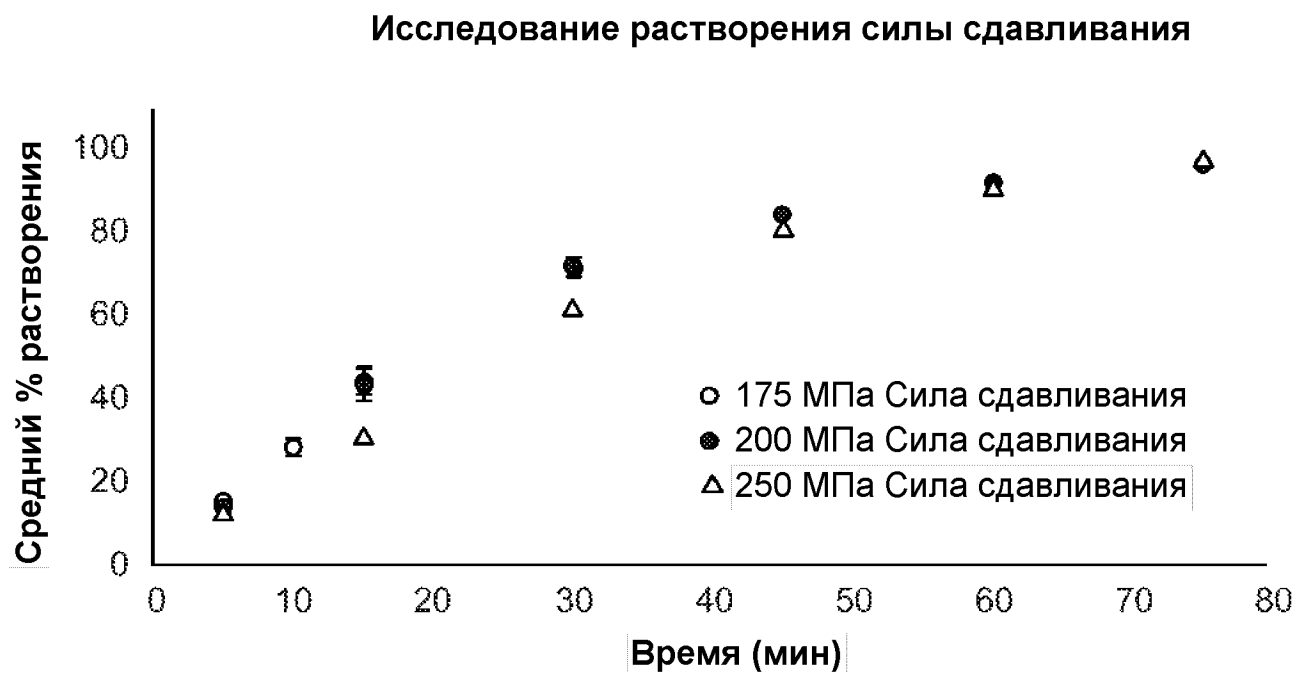
Время переноса (мин.)

43/55

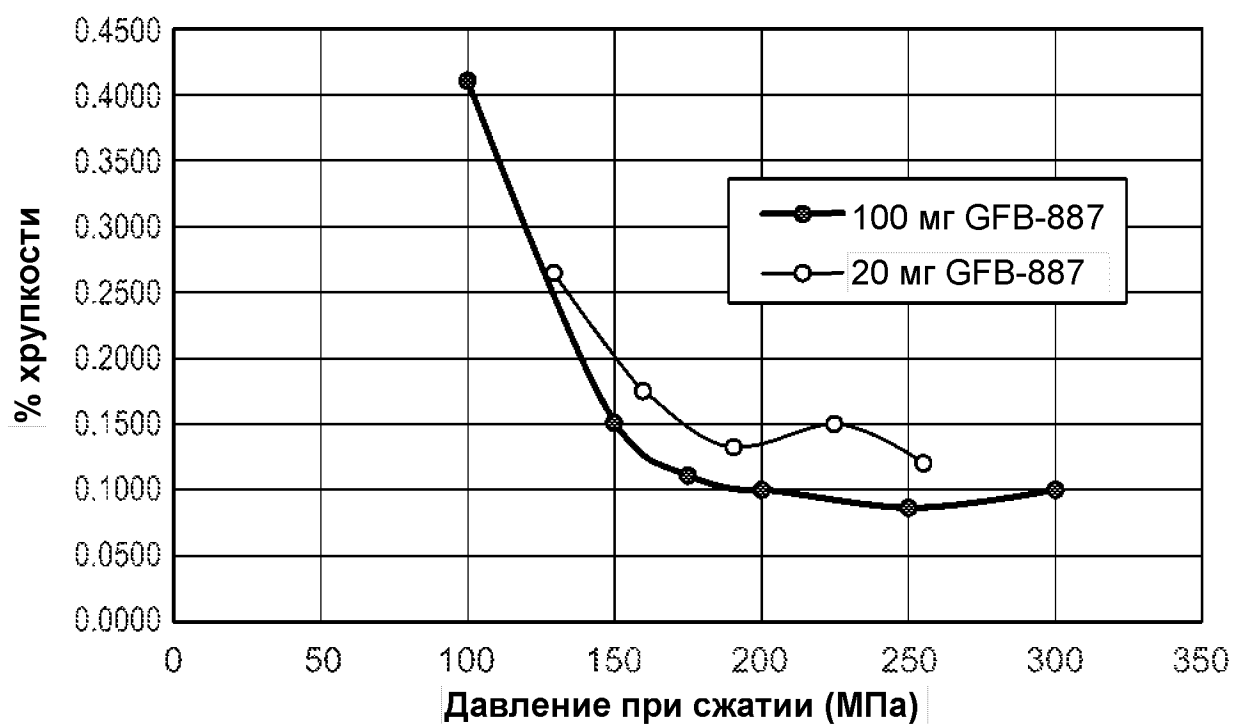
Процент растворения компонента GFB-887 Канал: DAD .0.0

	Баня	Сосуд	Инъекция	5,0 мин.	15,0 мин.	30,0 мин.	45,0 мин.	60,0 мин.	75,0 мин.
1	A	4	1	12	30	61	81	90	98
2	A	5	1	12	30	61	79	89	97
3	A	6	1	11	29	60	79	89	97
Среднее значение				11	30	61	80	90	97
Макс.				12	30	61	81	90	98
мин.				11	29	60	79	89	97
%ОСО				5,163	1,679	0,745	0,991	0,620	0,684
Стандартное отклонение				0,588	0,502	0,453	0,790	0,556	0,665

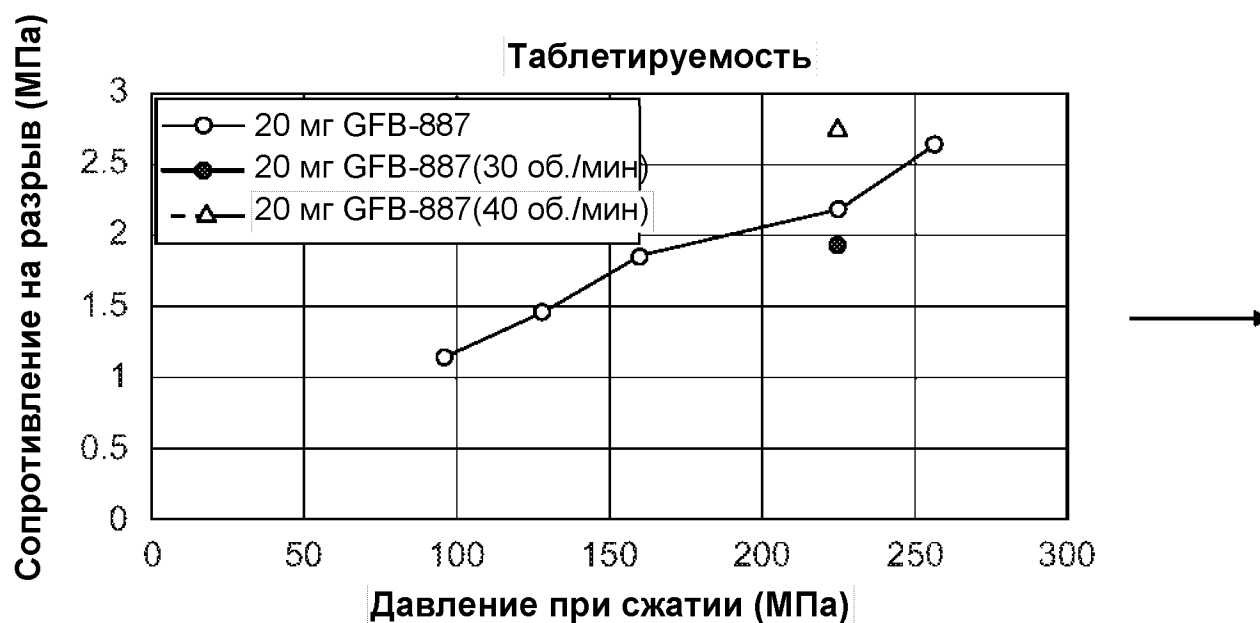
Фигура 25



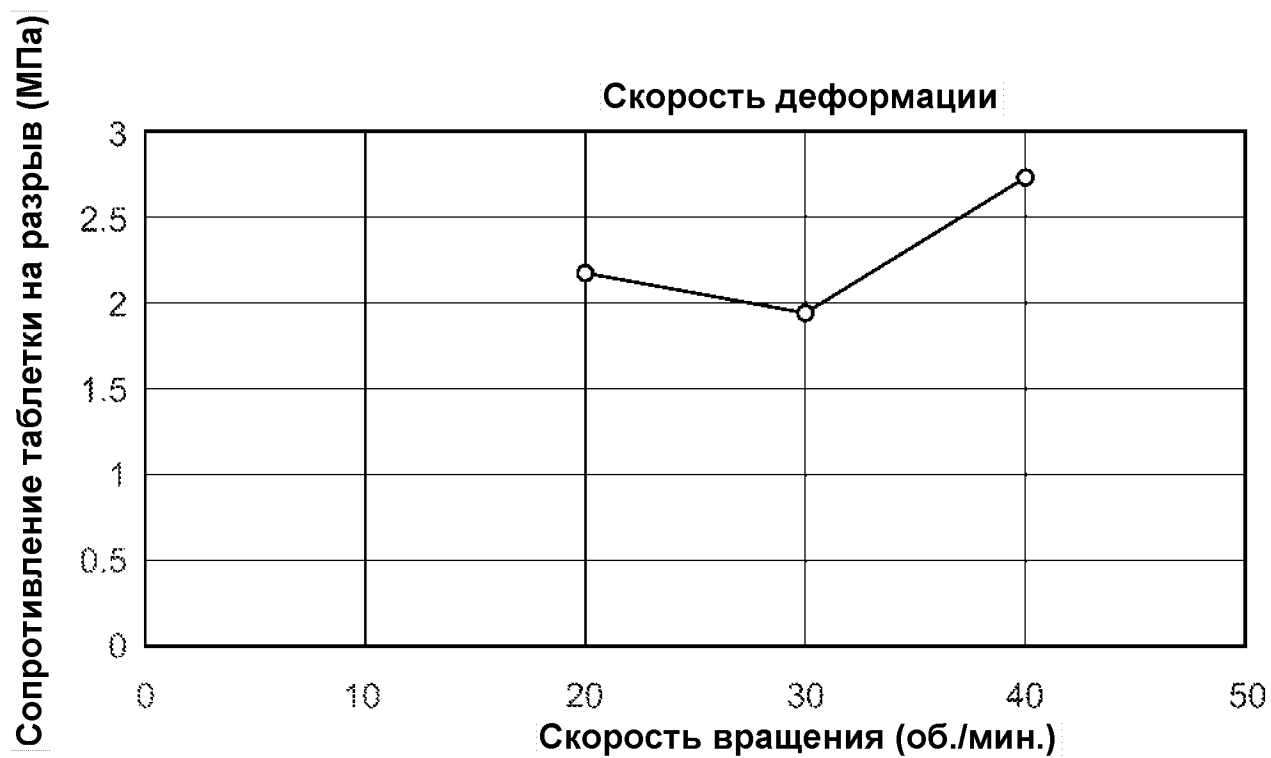
Фигура 26



Фигура 27



Фигура 28

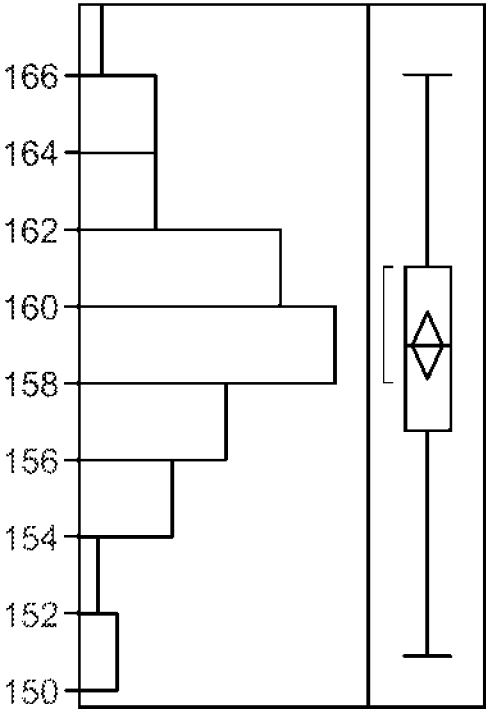


Фигура 29



Фигура 30

20 мг GFB-887 Вес таблетки (мг)

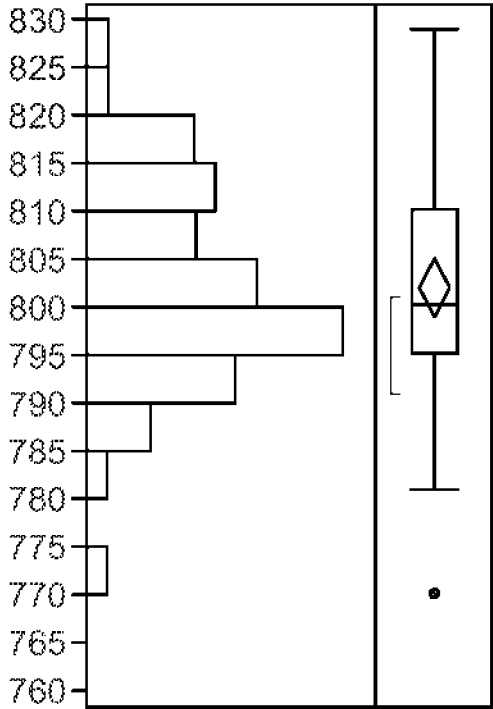


Количества

Сводная статистика

Среднее значение	158.84
Стандартное отклонение	3.4366571
N	50
Минимум	151
Максимум	166
Диапазон	15

100 мг GFB-887 Вес таблетки (мг)



Количества

Сводная статистика

Среднее значение	801.56
Стандартное отклонение	11.146812
N	50
Минимум	770
Максимум	829
Диапазон	59

Фигура 31

УТВЕРЖДЕНИЕ КЛИЕНТА	
ДАТА	
ПОДПИСЬ	

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ	
НОМЕР ПУАНСОНА:	91300
НОМЕР ШТАМПА:	80300
ОБЪЕМ ЧАШИ:	,00132 ДЮЙМА ³
ПЛОЩАДЬ ЧАШИ:	,08033 ДЮЙМА ²
ПЕРИМЕТР:	,98175 ДЮЙМА
ПЛОЩАДЬ ПОВЕРХНОСТИ	
ОТВЕРСТИЯ ШТАМПА:	04909 ДЮЙМА ²
УТВЕРЖДЕНО: _____	
ДАТА: 12/5/2014	



Данные по размерам инструмента	
Размер верхнего наконечника	+ .0000
Ø.3108	- .0005
Размер нижнего наконечника	± .0000
Ø.3114	- .0005
Размер штампа	± .0005
Ø.3125	- .0000

ВЕРХНИЙ
НИЖНИЙ

ПРИМЕЧАНИЕ:
РАЗМЕРЫ ТАБЛЕТКИ ЯВЛЯЮТСЯ НОМИНАЛЬНЫМ РАЗМЕРОМ ИНСТРУМЕНТА И НЕ ВКЛЮЧАЮТ РАСШИРЕНИЕ ИЛИ СЖАТИЕ ТАБЛЕТКИ.



48/55

НАИМЕНОВАНИЯ ПРОДУКТА:		
ДОПУСКИ, ЕСЛИ НЕ УКАЗАНО:	ЕДИНИЦЫ:	
ДЕСЯТИЧНЫЙ ДОПУСК: ± 0,003	ДЮЙМЫ	
УГЛОВОЙ ДОПУСК: ± ,33*	МАСШТАБ: 8:1	
NO:	ПЕРЕСМОТР	ДАТА
A		
B		

НАПРАВЛЯЮЩАЯ СИЛЫ НАКОНЕЧНИКА ПУАНСОНА (NATOLI FEA)	
МАТЕРИАЛ ПУАНСОНА	МАКС. СИЛА НАКОНЕЧНИКА (КН / АМЕРИКАНСКАЯ ТОННА)
408 СТАЛЬ	54,4/6,12
СТАЛЬ S-1 или S-7	49,5/5,56
СТАЛЬ 440C или D-2	39,6/4,45
	/

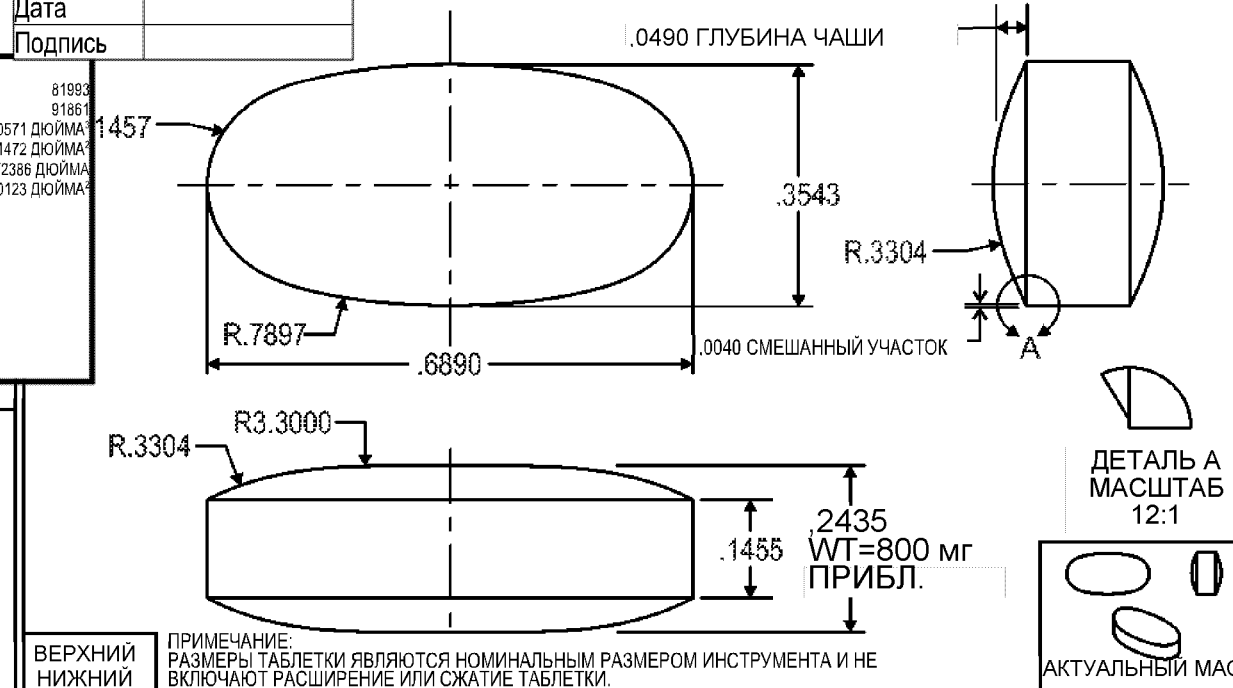
 NATOLI ENGINEERING CO., INC. 28 RESEARCH PARK CIRCLE ST. CHARLES, MO, 63304 ТЕЛ.: (636) 926-8900 ФАКС: (636) 926-8910 www.natoli.com Эл. почта: sales@natoli.com	
КЛИЕНТ:	
СОСТАВЛЕНО: Д. БЕРНАРД	ДАТА: 03/27/2007
ОПИСАНИЕ: 5/16" (.3125") ДИАМЕТР СТАНДАРТНОЕ ЧАША	
№ ЧЕРТЕЖА: 91300	ПЕРЕСМОТР .

Фигура 32

УТВЕРЖДЕНИЕ КЛИЕНТА	
Дата	
Подпись	

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ	
НОМЕР ПУАНСОНА:	81993
НОМЕР ШТАМПА:	91861
ОБЪЕМ ЧАШИ:	,00571 ДЮЙМА ³
ПЛОЩАДЬ ЧАШИ:	,21472 ДЮЙМА ²
ПЕРИМЕТР:	1,72386 ДЮЙМА
ПЛОЩАДЬ ПОВЕРХНОСТИ ОТВЕРСТИЯ ШТАМПА:	,20123 ДЮЙМА ²
УТВЕРЖДЕНО: 	
ДАТА: 1/12/2015	

ДАННЫЕ О РАЗМЕРЕ ИНСТРУМЕНТА	
Размер верхнего наконечника	+ ,0000
,3528 X ,6875	- ,0005
РАЗМЕР НИЖНЕГО НАКОНЕЧНИКА	
,3533 X ,6880	+ ,0000
	- ,0005
Размер штампа	+ ,0005
,3543 X ,6890	- ,0000



ПРИМЕЧАНИЕ: РАЗМЕРЫ ТАБЛЕТКИ ЯВЛЯЮТСЯ НОМИНАЛЬНЫМ РАЗМЕРОМ ИНСТРУМЕНТА И НЕ ВКЛЮЧАЮТ РАСШИРЕНИЕ ИЛИ СЖАТИЕ ТАБЛЕТКИ.

НАИМЕНОВАНИЯ ПРОДУКТА: 800 мг		
ДОПУСКИ, ЕСЛИ НЕ УКАЗАНО:		
ДЕСЯТИЧНЫЙ ДОПУСК: ± 0,003	ЕДИНИЦЫ: ДЮЙМЫ	
УГЛОВОЙ ДОПУСК: ± ,33°	МАСШТАБ: 6:1	
NO:	ПЕРЕСМОТР	ДАТА
A		
B		

НАПРАВЛЯЮЩАЯ СИЛЫ НАКОНЕЧНИКА	
ПУАНСОНА (NATOLI FEA)	
МАТЕРИАЛ ПУАНСОНА	МАКС. СИЛА НАКОНЕЧНИКА
	(КН / АМЕРИКАНСКАЯ ТОННА)
408 СТАЛЬ	113,8/12,79
СТАЛЬ S-1 ИЛИ S-7	103,4/11,63
СТАЛЬ 440C ИЛИ D-2	82,7/9,30

 NATOLI ENGINEERING CO., INC. 28 Research Park Circle ST. Charles. MO, 63304 Тел.: (636) 926-8900 Факс: (636) 926-8910 www.natoli.com Эл. почта: sales@natoli.com	
Клиент: RATHNEON	Дата: 8/7/2007
СОСТАВЛЕНО: Д. БЕРНАРД	
Описание: .3543 X .6890" МОД. ОВАЛ	
№ ЧЕРТЕЖА: 81993	ПЕРЕСМОТР

Фигура 33

АКТ ТЕСТИРОВАНИЯ

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Описание материала: GFB-887 таблетки, 20 мг

Patheon партия #: G8-854-34

Дата производства: 12Dec2018

Истечение срока

действия/Дата пересмотра: Нет данных

Хранение: Комнатная температура

Сертификат Рев. №: 2

Страница: 1 из 3

Примечание: Содержит новый препарат для исследовательского использования только на лабораторных животных или для тестов *in vitro* Не для использования людьми.

Исследование	Процедура/Исх. № LNB	Критерий приемлемости	Результат	
Внешний вид (визуально)	AM-0002/ G8-936-32	Стандартная круглая выпуклая таблетка от белого до грязно- белого или светло-коричневого цвета: может быть или не быть пятнистой.	Таблетка двояковыпуклой овальной формы, грязно-белого цвета с небольшими пятнами	
Идентификация (ВЭЖХ, сравнение времени удерживания)	AM-0236 (черновая версия)/ G8-936-26	Время удерживания образца соответствует эталонному стандарту	Соответствует эталону -100%	
Анализ (ВЭЖХ)	AM-0236 (черновая версия)/ G8-936-26	90,0%-110,0% номинальное содержание	98,7%	
Всего примесей и сопутствующих веществ (ВЭЖХ)	AM-0236 (черновая версия)/ G8-936-26	≤3,0%(% ПЛОЩАДИ)	0,81%	
Отдельные примеси и сопутствующие вещества (ВЭЖХ)1 a. Отдельные определенные примеси b. Отдельные неопределенные примеси или сопутствующие вещества	AM-0236 (черновая версия)/ G8-936-26	Результаты отчета (RRT и % площади) a. Отдельные определенные примеси или сопутствующие вещества GDF-9815-IMP1 Пик 1 (RRT 0,35): ≤0,2% GDF-9815-IMP1 Пик 2 (RRT 0,36): ≤0,5% RRT 0,40: ≤0,2% GDF-9815-IMP4 (RRT 0,85): ≤1,0% RRT 1,02: ≤0,2% RRT 1,10: ≤0,2% RRT 1,48: ≤0,3% b. Отдельные неопределенные примеси или сопутствующие вещества: ≤0,2%	RRT	% площади пика
			GDF-9815-IMP1 пик 1: 0,34	0,18%
			GDF-9815-IMP1 пик 2: 0,36	0,10%
			0,37	<0,05%
			0,38	<0,05%
			0,56	<0,05%
			0,66	<0,05%
			0,80	<0,05%
			GDF-9815-IMP4: 0,85	0,40%
			0,91	0,05%
			1,02	0,08%
			1,44	<0,05%
			1,50	<0,05%
			1,59	<0,05%

Фигура 33 (продолжение)

ThermoFisher
SCIENTIFIC

АКТ ТЕСТИРОВАНИЯ

Описание материала: GFB-887 таблетки, 20 мг

Patheon партия #: G8-854-34

Дата производства: 12Дец2018

Истечение срока действия/Дата пересмотра: Нет данных

Хранение: Комнатная температура

Сертификат Рев. №: 2

Страница: 2 из 3

Примечание: Содержит новый препарат для исследовательского использования только на лабораторных животных или для тестов *in vitro* Не для использования людьми.

Исследование	Процедура/Исх. № LNB	Критерий приемлемости	Результат		
Однородность дозировки (ВЭЖХ)	AM-0236 (черновая версия)/ USP<905>/ G8-936-50	Соответствует критерию USP<905> (Значение принятия отчета [AV])		Средний % LC	AV
			Начало	98,0	5,7
			Середина	96,9	5,5
			Конец	93,3	14,5
Растворение	AM-0235 (черновая версия)/ USP<711>/ G8-936-38	Отчетные результаты (Среднее значение и % RSD % растворения в каждой временной точке)	Момент времени (мин.)	Растворенный %	%ОСО
			5	15	13
			10	33	22
			15	48	11
			30	71	4
			45	84	3
			60	91	2
			75	96	3
Содержание воды (KF)	AM-0233 (черновая версия)/ USP<921>/ G8-936-30	NMT 7% (вес. %)	1,54%		

Фигура 33 (продолжение)

ThermoFisher
SCIENTIFIC

АКТ ТЕСТИРОВАНИЯ

Описание материала: GFB-887 таблетки, 20 мг
 Patheon партия #: G8-854-34
 Дата производства: 12Dec2018
 Истечение срока: Нет данных
 Хранение: Комнатная температура
 Сертификат Рев. №: 2
 Страница: 3 из 3

Примечание: Содержит новый препарат для исследовательского использования только на лабораторных животных или для тестов *in vitro* Не для использования людьми.

История пересмотра:

№ пересмотра	Изменение	Дата
00	Новый документ	08Mar2019
01	Пропуск RRT 1,76 пик SSF	14May2019
02	Обновление названия фиг. SEM	09May2019

Эшли Мун
 Я являюсь автором данного документа

Подготовил/Дата: /подпись/ 2019.05.09 13:35:14-07'00'

Кэвин Кэрмэн
 Я утверждаю данный документ

Пересмотрено/Дата: /подпись/ 2019.05.09 13:45:17-07'00'

Patheon Oregon Region PDS 62925 NE 18th St, Bend, OR 97701 t
541.318.7115 | f 541.318.7082 |

www.patheon.com

Фигура 34

ThermoFisher
SCIENTIFIC

АКТ ТЕСТИРОВАНИЯ

Описание материала: GFB-887 таблетки, 100 мг
 Patheon партия #: G8-854-36
 Дата производства: 12Dec2018
 Истечение срока действия/Дата пересмотра: Нет данных
 Хранение: Комнатная температура
 Сертификат Рев. №: 2
 Страница: 1 из 3
 Примечание: Содержит новый препарат для исследовательского использования только на лабораторных животных или для тестов *in vitro* Не для использования людьми.

Исследование	Процедура/Исх. № LNB	Критерий приемлемости	РЕЗУЛЬТАТ	
Внешний вид (визуально)	AM-0002/ G8-936-32	Стандартная круглая выпуклая таблетка от белого до грязно-белого или светло-коричневого цвета: может быть или не быть пятнистой.	Таблетка двояковыпуклой овальной формы, грязно-белого цвета с небольшими пятнами	
Идентификация (ВЭЖХ, сравнение времени удерживания)	AM-0236 (черновая версия)/ G8-936-26	Время удерживания образца соответствует эталонному стандарту	Соответствует эталону -100%	
Анализ (ВЭЖХ)	AM-0236 (черновая версия)/ G8-936-26	90,0%-110,0% номинальное содержание	99,2%	
Всего примесей и сопутствующие вещества (ВЭЖХ)	AM-0236 (черновая версия)/ G8-936-26	≤3,0% (% площади)	0,81%	
Отдельные примеси и сопутствующие вещества (ВЭЖХ) ¹ a. Отдельные определенные примеси b. Отдельные неопределенные примеси или сопутствующие вещества	AM-0236 (черновая версия)/ G8-936-26	Результаты отчета (RRT и % площади) a. Отдельные определенные примеси или сопутствующие вещества GDF-9815-IMP1 Пик 1 (RRT 0,35): ≤0,2% GDF-9815-IMP1 Пик 2 (RRT 0,36): ≤0,5% RRT 0,40: ≤0,2% GDF-9815-IMP4 (RRT 0,85): ≤1,0% RRT 1,02: ≤0,2% RRT 1,10: ≤0,2% RRT 1,48: ≤0,3% b. Отдельные неопределенные примеси или сопутствующие вещества: ≤0,2%	RRT	% площади пика
			GDF-9815-IMP1 пик 1: 0,34	0,18%
			GDF-9815-IMP1 пик 2: 0,36	0,10%
			0,37	<0,05%
			0,38	<0,05%
			0,56	<0,05%
			0,66	<0,05%
			0,80	<0,05%
			GDF-9815-IMP4: 0,85	0,40%
			0,91	0,05%
			1,02	0,08%
			1,44	<0,05%
			1,50	<0,05%
			1,59	<0,05%

Фигура 34 (продолжение)

ThermoFisher
SCIENTIFIC

АКТ ТЕСТИРОВАНИЯ

Описание материала: GFB-887 таблетки, 100 мг
 Patheon партия #: G8-854-36
 Дата производства: 12Dec2018
 Истечение срока: Нет данных
 Хранение: Комнатная температура
 Сертификат Рев. №: 2
 Страница: 2 из 3
 Примечание: Содержит новый препарат для исследовательского использования только на лабораторных животных или для тестов *in vitro* Не для использования людьми.

Исследование	Процедура/Исх. № LNB	Критерий приемлемости	Результат		
Однородность дозировки (ВЭЖХ)	AM-0236 (черновая версия)/ USP<905>/ G8-936-50	Соответствует критерию USP<905> (Значение принятия отчета [AV])		Средний % LC	AV
			Начало	98,9	2,0
			Середина	98,8	3,7
			Конец	95,4	7,1
Растворение	AM-0235 (черновая версия)/ USP<711>/ G8-936-38	Результаты отчета (среднее значение и % RSD % растворения в каждой временной точке)	Временная точка (мин.)	Растворенный %	%ОСО
			5	15	8
			10	28	7
			15	44	8
			30	71	3
			45	84	2
			60	91	2
			75	96	2
Содержание воды (KF)	AM-0233 (черновая версия)/ USP<921>/ G8-936-30	NMT 7% (вес. %)	1,47%		

Patheon Oregon Region PDS 62925 NE 18th St, Bend, OR 97701 t 541.318.7115 | f 541.318.7082 |

www.patheon.com

Фигура 34 (продолжение)

ThermoFisher
SCIENTIFIC

АКТ ТЕСТИРОВАНИЯ

Описание материала: GFB-887 таблетки, 100 мг
 Patheon партия #: G8-854-36
 Дата производства: 12Dec2018
 Истечение срока действия/Дата пересмотра: Нет данных
 Хранение: Комнатная температура
 Сертификат Рев. №: 2
 Страница: 3 из 3
 Примечание: Содержит новый препарат для исследовательского использования только на лабораторных животных или для тестов *in vitro* Не для использования людьми.
 История пересмотра:

№ пересмотра	Изменение	Дата
00	Новый документ	08Mar2019
01	Пропуск RRT 1,76 пик SSF	14May2019
02	Обновленное описание материала	09May2019

Эшли Мун
 Я являюсь автором данного документа
 Подготовил/Дата: /подпись/ 2019.05.09 13:38:25-07'00'

Кэвин Кэрмэн
 Я утверждаю данный документ
 Пересмотрено/Дата: /подпись/ 2019.05.09 13:44:32-07'00'

Patheon Oregon Region PDS 62925 NE 18th St, Bend, OR 97701 t

541.318.7115 | f 541.318.7082 |

www.patheon.com