

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290849 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.27

(51) Int. Cl. A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.09.10

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ ИНГИБИТОРОВ ИНДОЛАМИН-2,3-ДИОКСИГЕНАЗЫ

(31) 62/898,855

(32) 2019.09.11

(33) US

(86) PCT/US2020/050085

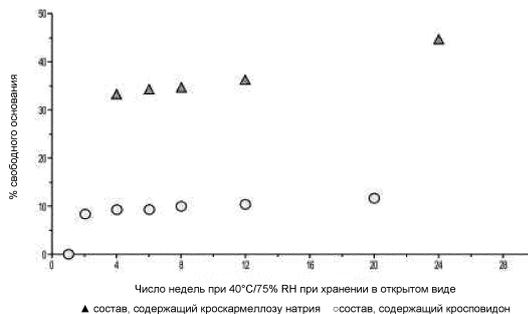
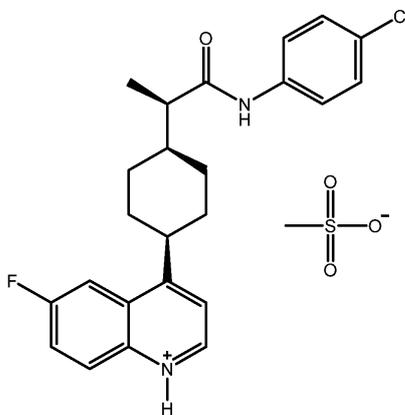
(87) WO 2021/050653 2021.03.18

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

(72) Изобретатель:
Тао Цзин, Пател Аниша, Кестур
Умеш, Абебе Адмассу, Десай
Дивиаkant Шантилал (US)

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

(57) Заявка относится к фармацевтической композиции, содержащей (R)-N-(4-хлорфенил)-2-((1S,4S)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидную соль метансульфоновой кислоты, которая устойчива к диспропорционированию соли.



A1

202290849

202290849

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ ИНГИБИТОРОВ ИНДОЛАМИН-2,3-ДИОКСИГЕНАЗЫ

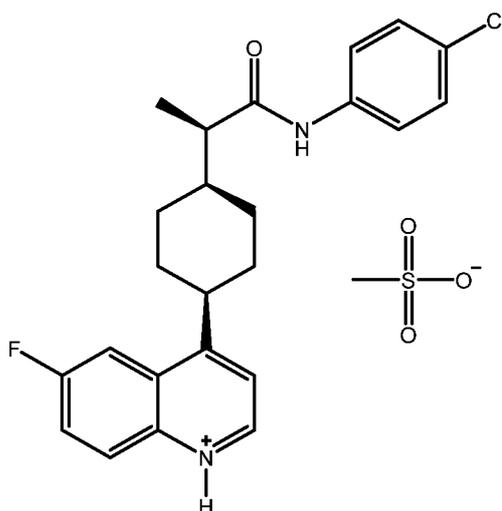
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящая заявка относится к фармацевтической композиции, содержащей (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидную соль метансульфоновой кислоты с низким диспропорционированием соли, обеспечивающей стабильную твердую дозированную лекарственную форму.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Индоламин-2,3-диоксигеназа («IDO» или «IDO1») представляет собой ген-мишень IFN- γ , который играет роль в иммуномодуляции, и ее иммуносупрессивная функция проявляется несколькими способами. Существует патофизиологическая связь между IDO и раком. Нарушение иммунного гомеостаза тесно связано с ростом и прогрессированием опухоли, и продуцирование IDO в микроокружении опухоли, по-видимому, способствует росту опухоли и метастазированию. Более того, повышенные уровни активности IDO связаны с множеством различных типов опухолей (Brandacher, G. et al., *Clin. Cancer Res.*, 12(4):1144-1151 (Feb. 15, 2006)). В дополнение к раку, IDO была вовлечена, среди прочего, в иммуносупрессию, хронические инфекции и аутоиммунные заболевания или расстройства (например, ревматоидный артрит).

[0003] (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамид («Соединение I»), также, в основном, обозначаемый как «линродостат», был раскрыт как активный ингибитор IDO (см., например, международную публикацию No. WO2016/073770). Соль метансульфоновой кислоты Соединения I («Соединение I-MSA») была раскрыта как солевая форма с превосходными свойствами.



Соединение I-MSA

[0004] Одним из наиболее важных аспектов разработки фармацевтического состава является идентичность и комбинация вспомогательных веществ и то, как они взаимодействуют с активным фармацевтическим ингредиентом («API»). Многие API производятся и входят в рецептуру в виде солей благодаря улучшенным свойствам твердого состояния, что приводит к более высокой скорости растворения и биодоступности по сравнению с свободной формой кристаллических форм API. Эти свободные формы API могут иметь основной центр, где значение рКа слишком низкое (например, рКа равно 4,6), и есть риск столкнуться с проблемами стабильности при длительном хранении, переносом протона и/или дальнейшим диспропорционированием.

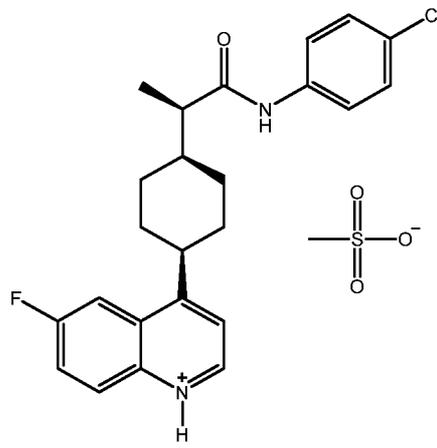
[0005] Известно, что при разработке твердых пероральных лекарственных форм, содержащих соль способного к ионизации лекарственного средства, некоторые вспомогательные вещества вызывают превращение API в свободное основание. При разработке рецептуры необходимо учитывать факторы, влияющие на диспропорционирование соли во время обработки или хранения, а также то, как это влияет на качество и характеристики продукта. Таким образом, существует потребность в стабильных фармацевтических композициях.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В настоящем документе описаны фармацевтические композиции Соединения I-MSA, подходящие для перорального введения.

[0007] В первом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, пригодной для перорального введения, содержащей:

(i) терапевтически эффективное количество (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты, присутствующей в количестве от 5% масс. до 40% масс. композиции, имеющей структуру:



(ii) кросповидон в качестве разрыхлителя, присутствующий в количестве от 2,0% масс. до 7,0% масс. композиции; и,

(iii) стеарат магния в качестве смазывающего вещества, присутствующий в количестве от 0,25% масс. до 1,75% масс. композиции;

где отношение (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты к общему количеству стеарата магния составляет 8,0:40,0 по массе; и,

где диспропорционирование (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида составляет менее 25% масс.

[0008] В варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит микрокристаллическую целлюлозу в качестве первого разбавителя и безводную лактозу в качестве второго разбавителя, присутствующих в общем количестве от 50% масс. до 80% масс. композиции.

[0009] В варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит диоксид кремния в качестве вещества, способствующего скольжению, присутствующего в количестве от 1,0% масс. до 3,0% масс. композиции.

[0010] В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соль диспропорционирования (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида в количестве менее 5% по массе. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соль диспропорционирования (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-

ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамида в количестве менее 3% по массе.

[0011] В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамидную соль метансульфоновой кислоты к общему количеству стеарата магния в соотношении от 23,0 до 40,0 по массе.

[0012] В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамидную соль метансульфоновой кислоты, присутствующую в количестве от 15% масс. до 20% масс. композиции.

[0013] В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит первый разбавитель и второй разбавитель в соотношении от 2:1 до 1:2 по массе.

[0014] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит первый разбавитель в количестве от 25% масс. до 40% масс. композиции. В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит второй разбавитель в количестве от 25% масс. до 40% масс. композиции.

[0015] В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит диоксид кремния, присутствующий в количестве 2,0% масс. композиции.

[0016] В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит внутригранулярную фазу и внегранулярную фазу. В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит:

(а) внутригранулярную фазу, содержащую:

(i) (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамидную соль метансульфоновой кислоты, присутствующую в количестве от 12% масс. до 18% масс. композиции;

(ii) кросповидон в качестве разрыхлителя, присутствующий в количестве от 2% масс. до 3% масс. композиции;

(iii) стеарат магния в качестве смазывающего вещества, присутствующий в количестве от 0,25% масс. до 0,75% масс. композиции;

(b) внегранулярную фазу, содержащую:

(i) кросповидон в качестве разрыхлителя, присутствующий в количестве от 2% масс. до 3% масс. композиции; и,

(ii) стеарат магния в качестве смазывающего вещества, присутствующий в количестве от 0,50% масс. до 1,00% масс. композиции.

[0017] В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит внутригранулярную фазу, дополнительно содержащую микрокристаллическую целлюлозу в качестве первого разбавителя и безводную лактозу в качестве второго разбавителя, присутствующих в общем количестве от 75% масс. до 80% масс. композиции; и диоксид кремния в качестве вещества, способствующего скольжению, присутствующего в количестве от 1,5% масс. до 2,5% масс. композиции.

[0018] В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соль диспропорционирования $(R)-N-(4\text{-хлорфенил})-2-((1S,4S)\text{-}4\text{-}(6\text{-фторхиолин-}4\text{-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфонової кислоты до } (R)-N-(4\text{-хлорфенил})-2-((1S,4S)\text{-}4\text{-}(6\text{-фторхиолин-}4\text{-ил)циклогексил)пропанамид}$ в количестве менее 10% через 12 недель при 40°C и относительной влажности воздуха 75% и имеет распределение частиц, характеризуемое D90, имеющих величину от около 7 микрон до около 165 микрон.

[0019] В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соль диспропорционирования $(R)-N-(4\text{-хлорфенил})-2-((1S,4S)\text{-}4\text{-}(6\text{-фторхиолин-}4\text{-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфонової кислоты до } (R)-N-(4\text{-хлорфенил})-2-((1S,4S)\text{-}4\text{-}(6\text{-фторхиолин-}4\text{-ил)циклогексил)пропанамид}$ в количестве менее 3% по массе через 24 недели хранения во флаконе 200 см³ из полиэтилена высокой плотности при температуре 25°C и относительной влажности 60%.

[0020] В варианте осуществления фармацевтическая композиция имеет распределение частиц, характеризуемое D90, имеющих величину от около 10 микрон до около 165 микрон.

[0021] В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соль диспропорционирования $(R)-N-(4\text{-хлорфенил})-2-((1S,4S)\text{-}4\text{-}(6\text{-фторхиолин-}4\text{-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфонової кислоты до } (R)-N-(4\text{-хлорфенил})-2-((1S,4S)\text{-}4\text{-}(6\text{-фторхиолин-}4\text{-ил)циклогексил)пропанамид}$ в количестве менее 3% по массе через 6 месяцев при температуре 25°C и относительной влажности 60% в блистерной упаковке.

[0022] В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соль диспропорционирования $(R)-N-(4\text{-хлорфенил})-2-((1S,4S)\text{-}4\text{-}(6\text{-фторхиолин-}4\text{-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфонової кислоты до } (R)-N-(4\text{-хлорфенил})-2-((1S,4S)\text{-}4\text{-}(6\text{-фторхиолин-}4\text{-ил)циклогексил)пропанамид}$ в количестве менее 3% по массе через 4 недели при температуре 25°C и относительной влажности 60%.

[0023] В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соль диспропорционирования $(R)-N-(4\text{-хлорфенил})-2-((1S,4S)\text{-}4\text{-}(6\text{-фторхиолин-}4\text{-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфонової кислоты до } (R)-N-(4\text{-хлорфенил})-$

2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамида в количестве менее 3% по массе через 4 недели при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

[0024] В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит смесь и соль диспропорционирования (R)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (R)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамида в количестве менее 3% по массе через 24 недели при температуре 25°C и относительной влажности 60%.

[0025] В варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит композицию, выбранную из группы, состоящей из таблетки, измельченной таблетки, капсулы или высыпаемого содержимого капсулы, мини-таблеток и гранул.

[0026] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит лимонную кислоту.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0027] Следующее подробное описание, данное в качестве примера, но не предназначенное для ограничения изобретения исключительно описанными конкретными вариантами осуществления, может быть лучше всего понято в сочетании с прилагаемыми графическими материалами.

[0028] На **Фиг. 1** представлено процентное содержание свободного основания в таблетированных лекарственных формах, содержащих кроскармеллозу натрия или кросповидон в качестве разрыхлителя, при температуре 40°C/75% относительной влажности («RH») в открытом флаконе из полиэтилена высокой плотности («HDPE»).

[0029] На **Фиг. 2** представлено процентное содержание свободного основания в таблетированных лекарственных формах с различными соотношениями лекарственного средства и стеарата магния при 40°C/75% в открытом флаконе из полиэтилена высокой плотности.

[0030] На **Фиг. 2** представлен вариант осуществления способа получения 100 мг, 50 мг и 25 мг таблеток Соединения I-MSA с пленочной оболочкой.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0031] Настоящее изобретение может быть легче понято посредством ссылки на следующее подробное описание, взятое вместе с сопровождающими графическими материалами и примерами, которые составляют часть данного изобретения. Следует понимать, что это изобретение не ограничивается конкретными устройствами, способами, применениями, условиями или параметрами, описанными и/или показанными в нем, и что

применяемая здесь терминология предназначена только для целей описания конкретных вариантов осуществления в качестве примера и не предназначена для ограничения заявленного изобретения. Кроме того, в контексте описания, включая прилагаемую формулу изобретения, ссылка на конкретное числовое значение включает, по меньшей мере, это конкретное значение, если контекст явно не указывает иное.

[0032] Термины «содержать (содержит)», «включать (включает)», «имеющий», «имеет», «может», «вмещать (вмещает)» и их варианты, применяемые в настоящем документе, предназначены для неограничивающих переходных фраз, терминов или слов, которые требуют присутствия упомянутых ингредиентов/стадий и допускают присутствие других ингредиентов/стадий. Однако такое описание следует рассматривать как описывающее также композиции или способы как «состоящие из» и «по существу состоящие из» перечисленных соединений, что допускает присутствие только упомянутых соединений вместе с любыми фармацевтическими носителями и исключает другие соединения.

[0033] Все раскрытые здесь диапазоны включают указанную конечную точку и могут комбинироваться независимо друг от друга (например, диапазон «от 100 мг до 200 мг» включает конечные точки, 100 мг и 200 мг, а также все промежуточные значения). Конечные точки диапазонов и любых значений, раскрытых здесь, не ограничены точным диапазоном или значением; они достаточно неопределенны, чтобы включать значения, приближающиеся к этим диапазонам и/или значениям.

[0034] В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислых или основных солей.

[0035] Термин «API» относится к активному фармацевтическому ингредиенту. В контексте данного документа API относится к Соединению I-MSA или (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты.

Фармацевтически приемлемые композиции и составы

[0036] В аспектах заявки фармацевтические композиции по изобретению содержат от 10% масс. до 40% масс. API в расчете на массу фармацевтической композиции. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции по изобретению содержат от 15% масс. до 20% масс. API в расчете на массу фармацевтической композиции. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции по изобретению содержат от 17% масс. до 18% масс. API в расчете на массу фармацевтической композиции.

[0037] Фармацевтические композиции по изобретению содержат разбавитель. Разбавитель по изобретению может включать, например, первый разбавитель и необязательно второй

разбавитель. Разбавители, широко известные в данной области техники, включают, например, сахарные спирты, сахара, целлюлозы, разбавители на основе крахмала и их комбинации. Более конкретные разбавители, известные в данной области техники, включают декстрин, сахарозу, сорбит, сахарин натрия, ацесульфам калия, ксилит, аспартам, маннит, крахмал, кукурузный крахмал, PVP (поливинилпирролидон), низкомолекулярную НРС (гидроксипропилцеллюлозу), микрокристаллическую целлюлозу («МСС»), низкомолекулярную НРМС (гидроксипропилметилцеллюлозу), низкомолекулярную карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, дикальцийфосфат, силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу, альгинаты, желатин, полиэтиленоксид, аравийскую камедь, декстрин, сахарозу, алюмосиликат магния и полиметакрилаты. Вариант разбавителя по настоящей заявке представляет собой лактозу, например, лактозу (безводную), лактозу, полученную высокоскоростным способом, или их комбинацию. Другой вариант осуществления представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, например, микрокристаллическую целлюлозу РН 302. Настоящая заявка предполагает применение комбинации разбавителей, такой как микрокристаллическая целлюлоза и лактоза.

[0038] В тех аспектах изобретения, которые включают два разбавителя, то есть, первый разбавитель и второй разбавитель, отношение первого разбавителя ко второму разбавителю составляет от 2:1 до 1:2. В одном варианте осуществления отношение первого разбавителя ко второму разбавителю составляет 1:1. В одном варианте осуществления первый разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, и второй разбавитель представляет собой лактозу.

[0039] Композиции по изобретению содержат от 50% масс. до 80% масс. разбавителя в расчете на массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит от 75% масс. до 80% масс. разбавителя в расчете на массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит от 35% масс. до 40% масс. первого разбавителя и от 35% масс. до 40% масс. второго разбавителя в расчете на массу фармацевтической композиции.

[0040] Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать вещество, способствующее скольжению. Вещества, способствующие скольжению, известные в данной области техники, могут включать, но не ограничиваются ими, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, тальк, карбонат магния, силикат кальция, высокодисперсный диоксид кремния, крахмал и их комбинации. Настоящая заявка предполагает применение диоксида кремния в качестве вещества, способствующего

скольжению. Композиции по изобретению содержат от 1,0% масс. до 3,0% масс. вещества, способствующего скольжению, в расчете на массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции содержат от 1,75% масс. до 2,25% масс. вещества, способствующего скольжению, в расчете на массу фармацевтической композиции.

[0041] В варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит гранулы. В одном варианте осуществления гранулы композиции могут иметь внутригранулярную фазу и внегранулярную фазу. В одном варианте осуществления внутригранулярная фаза содержит вещество, способствующее скольжению, при этом во внегранулярной фазе отсутствует вещество, способствующее скольжению.

[0042] Фармацевтические композиции по изобретению включают разрыхлитель. Разрыхлители, известные в данной области техники, включают, например, разрыхлители на основе крахмала, разрыхлители на основе целлюлозы, разрыхлители на основе повидона и тому подобное. Конкретные примеры разрыхлителей включают, но не ограничиваются ими, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновую кислоту, некоторые силикаты, карбонат натрия, кросповидон (сшитый поливинилпирролидон («PVP»)), карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмала гликолят), сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (кроскармеллозу), прежелатинизированный крахмал (крахмал 1500), микрокристаллический крахмал, нерастворимый в воде крахмал, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция и алюмосиликат магния (Veegum). Настоящая заявка предполагает применение кросповидона (сшитого повидона) в качестве разрыхлителя.

[0043] Фармацевтические композиции по изобретению содержат от 2,0% масс. до 7,0% масс. разрыхлителя в расчете на массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по изобретению содержат 2,5% масс. разрыхлителя во внутригранулярной фазе и 2,5% масс. разрыхлителя во внегранулярной фазе в расчете на массу фармацевтической композиции.

[0044] Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать смазывающее вещество. Смазывающие вещества известны в данной области техники и включают, например, стеариновую кислоту, соли стеариновой кислоты и их комбинации, и тому подобное. Примеры солей стеариновой кислоты представляют собой стеарат кальция, стеарат магния, стеарилфумарат натрия и их комбинации. Смазывающее вещество по изобретению может включать одно смазывающее вещество или может включать комбинацию (то есть, более одного) смазывающих веществ. Настоящая заявка предполагает применение стеарата магния в качестве смазывающего вещества.

[0045] Фармацевтические композиции по изобретению содержат от около 0,25% масс. до около 1,75% масс. смазывающего вещества. В варианте осуществления смазывающее вещество образует часть внутригранулярной фазы и часть внегранулярной фазы. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по изобретению содержат от 0,25% масс. до 0,75% масс. смазывающего вещества во внутригранулярной фазе в расчете на массу фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по изобретению содержат от 0,50% масс. до 1,00% масс. смазывающего вещества во внегранулярной фазе в расчете на массу фармацевтической композиции.

[0046] Предложенные композиции могут быть приготовлены в виде единичной дозированной формы. Такие составы хорошо известны специалистам в данной области. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к составу, содержащему твердую дозированную форму в виде таблетки, измельченной таблетки, капсулы или высыпанного содержимого капсулы, мини-таблеток или гранул.

[0047] Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать органическую кислоту. Настоящая заявка предполагает применение лимонной кислоты в качестве органической кислоты.

Получение таблетки

[0048] Таблетки могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области техники, включая сухое гранулирование (например, вальцевание), влажное гранулирование (например, гранулирование в псевдооживленном слое и гранулирование с большим усилием сдвига) и прямое прессование, и тип применяемых вспомогательных веществ будет соответственно различаться. Настоящая заявка относится к способу получения таблеток путем сухого гранулирования (см., например, **Фиг. 3**).

[0049] Например, таблетки были приготовлены в соответствии со следующими общими стадиями, которые также проиллюстрированы на **Фиг. 3**:

(1) Предварительная смесь: API и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества смешивали в течение производственного процесса. В одном неограничивающем примере сначала API и внутригранулярные вспомогательные вещества (первый разбавитель, необязательный второй разбавитель, вещество, способствующее скольжению, разрыхлитель; за исключением внутригранулярного смазывающего вещества) просеивали через сито, добавляли в блендер и смешивали в течение первого периода смешивания для получения исходной смеси. Отдельно внутригранулярное смазывающее вещество пропускали через сито, смешивали с частью исходной смеси, добавляли в смеситель и перемешивали в течение второго периода смешивания.

- (2) Сухое гранулирование: (а) вальцевание: АРІ и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества пропускали через роликовый пресс для получения прессовок. Затем прессовки измельчали для получения гранул. (б) Измельчение (получение измельченной/просеянной гранулы): АРІ и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества измельчали и/или просеивали.
- (3) Внегранулярное смешивание: гранулы, содержащие АРІ и внутригранулярные вспомогательные вещества, которые были измельчены/просеяны, смешивали с внегранулярными вспомогательными веществами при окончательном смешивании.
- (4) Прессование: конечную смесь прессовали в таблетки с помощью таблеточного пресса.
- (5) Необязательно, таблетки покрывали пленочной оболочкой с помощью пленкообразующего агента.

ПРИМЕРЫ

[0050] Следующие примеры предложены в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения объема формулы изобретения, представленной в настоящем документе. Все ссылки на литературу в этих примерах и во всем этом описании включены в настоящее описание посредством ссылок в любых целях с правовым статусом, которым они служат.

[0051] В настоящей заявке предложена фармацевтическая композиция, содержащая метансульфокислую соль Соединения I. Химическая формула (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамида, также именуемого как «Соединение I», «линродостат» или «свободное основание», представляет собой $C_{25}H_{28}ClFN_2O_4S$, который имеет молекулярную массу 410,92 г/моль, и молекулярная масса соли метансульфоновой кислоты составляет 507,02 г/моль. Для достижения 12,5% содержания лекарственного средства в виде свободного основания в состав необходимо добавить 15,43% лекарственного вещества в виде соли метансульфоновой кислоты.

Предварительная разработка состава таблеток

[0052] В исследовании совместимости вспомогательных веществ Соединение I-MSA продемонстрировало приемлемую химическую стабильность с общепринятыми фармацевтическими вспомогательными веществами, что указывает на то, что Соединение I-MSA можно вводить в состав с вспомогательными веществами.

Пример 1: Тип разрыхлителя

[0053] Путем рамановской визуализации было обнаружено свободное основание в таблетках, которые были подвергнуты стрессовым условиям хранения при температуре 40°C/75% относительной влажности («RH») в открытом флаконе, что свидетельствует о том, что произошло диспропорционирование соли Соединения I-MSA. Следуя этому

наблюдению, оценивали несколько факторов для преодоления возникновения диспропорционирования соли метансульфоновой кислоты в свободное основание. Одним из факторов, оказавших неожиданное воздействие, был тип разрыхлителя.

[0054] Было обнаружено, что катионы, такие как Na^+ , Ca^{2+} или Mg^{2+} , облегчают или вызывают диспропорционирование соли метансульфоновой кислоты. При разработке состава источником ионов натрия, который, как предполагали, является фактором, способствующим диспропорционированию соли метансульфоновой кислоты, была кроскармеллоза натрия. Следовательно, кросповидон рассматривался как альтернативный разрыхлитель в таблетированном составе. В **Таблицах 1 и 2** показаны составы таблеток, приготовленных с кросповидоном.

Таблица 1. Композиции с кросповидоном

Компонент	% масс.	Количество на таблетку		
		мг в 100 мг (свободное основание) таблетки	мг в 50 мг (свободное основание) таблетки	мг в 25 мг (свободное основание) таблетки
Внутригранулярный				
Соединение I-MSA	15,42 ^a	123,36	61,68	30,84
Безводная лактоза	38,165	305,32	152,66	76,33
Микрокристаллическая целлюлоза	38,165	305,32	152,66	76,33
Диоксид кремния	2,00	16,0	8,0	4,0
Кросповидон	2,50	20,0	10,0	5,0
Стеарат магния	0,50	4,0	2,0	1,0
Внегранулярный				
Кросповидон	2,50	20,0	10,0	5,0
Стеарат магния	0,75	6,0	3,0	1,5
Всего	100,0	800,0	400,0	200,0
Пленочное покрытие	3,0	24,0		
Пленочное покрытие	3,8		15,2	
Пленочное покрытие	4,6	24,0		9,20
Всего		824,0	415,2	209,20

[0055] В **Таблице 1** проиллюстрированы компоненты фармацевтической композиции, включая функцию компонента, а также % масс. композиции. Фармацевтическая композиция была приготовлена в виде таблеток по 100 мг, 50 мг и 25 мг, как показано в **Таблице**.

Таблица 2. Композиции, содержащие кросповидон либо со стеаратом магния, либо со стеариновой кислотой в качестве смазывающего вещества

Компонент	Количество на таблетку			
	% масс.	мг в 100 мг таблетки	% масс.	мг в 100 мг таблетки
Внутригранулярный				
Соединение I-MSA	15,42 ^a	123,36	15,42 ^a	123,36
Безводная лактоза	38,165	305,32	38,04	304,32
Микрокристаллическая целлюлоза	38,165	305,32	38,04	304,32
Диоксид кремния	2,00	16,0	2,00	16,0
Кросповидон	2,50	20,0	2,50	20,0
Стеарат магния	0,50	4,0	N/A	N/A
Стеариновая кислота	N/A	N/A	1,50	12,0
Внегранулярный				
Кросповидон	2,50	20,0	2,50	20,0
Стеарат магния	0,75	6,0	N/A	N/A
Стеариновая кислота			1,00	8,00
Всего	100,0	800,0	100,0	800,0

^a дозировка в виде свободного основания

[0056] В Таблице 2 проиллюстрированы различные композиции таблеток (или составы), содержащие кросповидон либо со стеаратом магния, либо со стеариновой кислотой в качестве смазывающего вещества в таблетках по 100 мг.

Таблица 3. Композиция таблетки с кроскармеллозой натрия (сравнительная)

Компонент	% масс.	мг в 100 мг таблетки	мг в 25 мг таблетки
Внутригранулярный			
Соединение I-MSA	15,42 ^a	123,36	30,84
Безводная лактоза	38,165	305,32	76,33
Микрокристаллическая целлюлоза	38,165	305,32	76,33
Диоксид кремния	2,00	16,0	4,00
Кроскармеллоза натрия	2,50	20,0	5,00
Стеарат магния	0,50	4,0	1,0
Внегранулярный			
Кроскармеллоза натрия	2,50	20,0	5,00
Стеарат магния	0,75	6,0	1,50
Всего	100,0	800,0	200,0
Пленочное покрытие	3,00	24,00	6,00
Всего		824,0	206,0

^a указанная дозировка в виде свободного основания

[0057] Сравнительные композиции, содержащие кроскармеллозу натрия, показаны в **Таблице 3**. Затем композиции с кроскармеллозой натрия из **Таблицы 3** сравнивали с композициями, содержащими кросповидон, например, из **Таблицы 1**. Композиции подвергали долгосрочным испытаниям стабильности, как представлено на **Фиг. 1**, где показаны уровни свободного основания в двух композициях таблеток, содержащих кроскармеллозу натрия и кросповидон. Неожиданно было обнаружено, что композиция, содержащая кросповидон, имеет гораздо более низкий уровень свободного основания (12,1% при хранении при температуре 40°C/75% относительной влажности в открытом виде в течение 24 недель) по сравнению с композицией, содержащей кроскармеллозу натрия (45,7%).

[0058] В **Таблице 4** суммированы уровни свободного основания, наблюдаемые при хранении в различных условиях до 6 месяцев. Как показано в **Таблице 4**, данные подтверждают, что добавление кроскармеллозы натрия в композицию может привести к более высокому диспропорционированию соли при хранении. Соответственно,

кросповидон применяли в качестве разрыхлителя вместо кроскармеллозы натрия для окончательной композиции таблетки. Результаты также подтвердили, что смеси для таблеток показали более низкое диспропорционирование соли, чем таблетки с покрытием. Через 24 недели конечная смесь в количестве 5 граммов, хранившаяся в 200-миллилитровых флаконах из полиэтилена высокой плотности при температуре 25°C/60% относительной влажности, показала преобразование в свободное основание менее 3%.

Таблица 4. Процентное содержание свободного основания для составов таблеток, содержащих кроскармеллозу натрия

Упаковка	Условия хранения	Контрольный момент времени (недели)			
		0	4	12	24
% свободного основания					
5 г конечной смеси в флаконе HDPE 200 см ³	25°C/60% RH закрыт		<3	N/A	<3
	40°C/75% RH закрыт	N/A	5,2	N/A	9,0
	40°C/75% RH открыт		18,5	N/A	21,0
2 таблетки в флаконе HDPE 200 см ³	25°C/60% RH закрыт		5,2	5,6	7,7
	40°C/75% RH закрыт		22,4	28,4	38,8
12 таблеток в флаконе HDPE 200 см ³	40°C/75% RH открыт	N/A	34,1	36,0	45,7
	40°C/75% RH закрыт с осушителем		13,4	14,0	29,3

Пример 2: Соотношение API/стеарат магния

В **Таблице 5** данные демонстрируют, что соотношение API/стеарат магния в композиции влияет на уровень диспропорционирования соли метансульфоновой кислоты. На **Фиг. 2** показан % уровня свободного основания в таблетированной композиции (или составах) при различных соотношениях содержания лекарственного средства/стеарата магния после 4 недель хранения при 40°C/75% RH в открытых флаконах из полиэтилена высокой плотности. Для композиций, содержащих либо кроскармеллозу натрия, либо кросповидон в качестве разрыхлителя, уровень свободного основания снижался по мере того, как увеличивалось соотношение содержание лекарственного средства/стеарат магния (см. **Таблицу 5**). Однако также было замечено, что слишком высокое соотношение содержание лекарственного средства/стеарат магния увеличивает технологические параметры, такие как степень сыпучести порошка и слипание во время вальцевания или во время

таблетирования. Таким образом, хотя высокое соотношение обеспечивает лучшую стабильность, необходимо минимальное количество стеарата магния.

Таблица 5. Особенности состава таблеток, содержащих кроскармеллозу натрия или кросповидон и соотношение лекарственного средства/стеарата магния, кислотный модификатор или различное смазывающее вещество

Состав	A	B	C	D	E	F	G	H
Внутригранулярный (% масс.)								
Соединение I-MSA	19,29	15,42	15,42	15,42	30,00	40,00	15,42	15,62
Диоксид кремния	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,02
Микрокристаллическая целлюлоза	36,48	56,33	38,165	38,165	30,875	25,875	37,165	38,65
Безводная лактоза	36,48	20,00	38,165	38,165	30,875	25,875	37,165	38,65
Кроскармеллоза натрия	2,50	2,50	2,50	---	---	---	---	2,53
Кросповидон	---	---	---	2,50	2,50	2,50	2,50	---
Стеарат магния	0,50	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	---
Лимонная кислота	---	---	---	---	---	---	2,00	---
Внегранулярный (% масс.)								
Кроскармеллоза натрия	2,50	2,50	2,50	---	---	---	---	2,53
Кросповидон	---	---	---	2,50	2,50	2,50	2,50	---
Стеарат магния	0,25	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	---
Стеариновая кислота	---	---	---	---	0,50	0,50	---	---
Пленочное покрытие	---	---	3,00	3,00	---	---	---	---
Всего (без покрытия)	100,00							
Тип таблетки	Ядро	Ядро	Покр.т.	Покр.т.	Ядро	Ядро	Ядро	Ядро
Соотношение API/стеарат магния	25,7	12,3	12,3	12,3	24,0	32,0	12,3	---
% свободного основания через 8 недель при 40°C/75% RH в условиях хранения в открытом виде	20,50	32,10	34,60	10,00	5,00	5,00	6,00	<3,00

Пример 4: Исследование смазывающего вещества

[0059] В Таблице 6 композиции, содержащие как стеарат магния, так и стеариновую кислоту, оценивали по их влиянию на диспропорционирование соли. Сравнение композиций в Таблице 6 через 4 недели при температуре 40°C/75% относительной влажности в условиях открытого воздуха продемонстрировало более низкое диспропорционирование соли (~9% свободного основания для стеарата магния по

сравнению с менее чем 3% для стеариновой кислоты), когда стеариновая кислота применялась в качестве смазывающего вещества. Однако было обнаружено, что более высокие уровни стеариновой кислоты необходимы для обеспечения такого же уровня смазывающей способности, что и стеарата магния. Когда композиции, содержащие стеарат магния, были защищены от влаги и повышенных температур, композиции обеспечивали такие же уровни диспропорционирования соли, как и композиции со стеариновой кислотой.

Таблица 6. Композиции, содержащие стеарат магния или стеариновую кислоту в качестве смазывающего вещества

Компонент	Количество на таблетку			
	% масс.	мг в 100 мг таблетки	% масс.	мг в 100 мг таблетки
Внутригранулярный				
Соединение I-MSA	15,42 ^a	123,36	15,42 ^a	123,36
Безводная лактоза	38,165	305,32	38,04	304,32
Микрокристаллическая целлюлоза	38,165	305,32	38,04	304,32
Диоксид кремния	2,00	16,0	2,00	16,0
Кросповидон	2,50	20,0	2,50	20,0
Стеарат магния	0,50	4,0	N/A	N/A
Стеариновая кислота	N/A	N/A	1,50	12,0
Внегранулярный				
Кросповидон	2,50	20,0	2,50	20,0
Стеарат магния	0,75	6,0	N/A	N/A
Стеариновая кислота			1,00	8,00
Всего	100,0	800,0	100,0	800,0

^a дозировка в виде свободного основания

Пример 5: Влияние площади поверхности на стабильность

[0060] Два выбранных состава таблеток с покрытием подвергали стрессовым условиям хранения для изучения различий между смесями и прессовками. Данные в **Таблице 7** (см. также **Таблицу 4**) иллюстрируют, что конечная смесь была менее склонна к диспропорционированию соли, что указывает на то, что механическое напряжение во время прессования способствовало увеличению уровня свободного основания, наблюдаемого в таблетках.

[0061] Процентное содержание свободного основания для обеих серий представлено в **Таблице 7**.

Таблица 7. Результаты, показывающие, что смесь обладает большей стабильностью, чем прессовки

Упаковка	Условия хранения	Контрольный момент времени (недели)			
		0	4	12	24
% свободного основания					
5 г конечной смеси в флаконе HDPE 200 см ³	25°C/60% RH закрыт		<3	N/A	<3
	40°C/75% RH закрыт	N/A	5,2	N/A	9,0
	40°C/75% RH открыт		18,5	N/A	21,0
2 таблетки в флаконе HDPE 200 см ³	25°C/60% RH закрыт		5,2	5,6	7,7
	40°C/75% RH закрыт		22,4	28,4	38,8
12 таблеток в флаконе HDPE 200 см ³	40°C/75% RH открыт	N/A	34,1	36,0	45,7
	40°C/75% RH закрыт с осушителем		13,4	14,0	29,3

Пример 6: Влияние размера частиц на стабильность

[0062] В исследовании влияния размера частиц Соединения I-MSA на стабильность отношение размера частиц Соединения I-MSA к площади поверхности неожиданно не оказало никакого влияния на стабильность. Заявитель измерил количество свободного основания при температуре 40°C/75% относительной влажности в условиях открытого воздуха через 12 недель между композицией по изобретению, содержащей неизмельченный API (более крупный размер частиц с D90 165 микрон, показал около 9,4% свободного основания) по сравнению с измельченным API (меньший размер частиц с D90 < 20 микрон показал около 10,4% свободного основания). Эти результаты показали сопоставимые степени диспропорционирования соли.

[0063] Специалисту в данной области техники следует принять во внимание, что мелкодисперсные вещества (малый размер частиц лекарственного средства) относительно более чувствительны к проблемам со стабильностью из-за атмосферного кислорода, тепла, света, влажности и взаимодействия вспомогательных веществ, чем частицы большего или более крупного размера. Другими словами, известно, что активные фармацевтические ингредиенты с меньшим размером частиц проявляют большее диспропорционирование по сравнению с ингредиентами с большим размером частиц. В настоящей заявке не наблюдалось влияния размера частиц в диапазоне от около 7 микрон до 165 микрон. Соответственно, эти результаты были неожиданными, поскольку известно, что отношение размера частиц к площади поверхности влияет на стабильность из-за более высокой площади поверхности.

Пример 7: Стабильность, обеспечиваемая различной упаковкой

Таблица 8. Диспропорционирование соли в различных условиях хранения

Упаковка	Условия хранения	Контрольный момент времени (месяцы)			
		0	1	3	6
% свободного основания					
PVC/Aclar блистер	25°C/60% RH закрыт		<3	<3	<3
	30°C/75% RH закрыт	N/A	<3	<3	<3
	40°C/75% RH закрыт		<3	3,0	4,2
Alu/Alu блистер	25°C/60% RH закрыт		<3	<3	<3
	30°C/75% RH закрыт	N/A	<3	<3	<3
	40°C/75% RH закрыт		<3	<3	<3
30 таблеток в флаконе HDPE 200 см ³	25°C/60% RH закрыт с осушителем		<3	<3	<3
	30°C/75% RH закрыт с осушителем	N/A	<3	<3	<3
	40°C/75% RH открыт		5,6	6,8	6,6
	40°C/75% RH закрыт с осушителем		<3	<3	<3

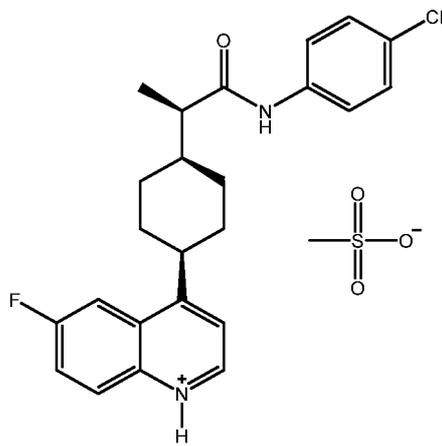
[0064] Как показано в **Таблице 8**, хранение таблеток, упакованных в закрытые флаконы из полиэтилена высокой плотности (HDPE) с осушителем и alu/alu (блистер из алюминиевой фольги), при 25°C/60% относительной влажности (RH), 30°C/75% относительной влажности и 40°C/75% относительной влажности в течение 6 месяцев привело к уровням диспропорционирования соли ниже предела обнаружения. Уровень свободного основания через 6 месяцев в блистерах из поливинилхлорида/полихлортрифторэтилена (PVC/ACLAR®) составлял 4,2%.

[0065] Примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и в некоторых вариантах осуществления различные модификации или изменения должны быть включены в объем изобретения и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, подходящая для перорального введения, содержащая:

(i) терапевтически эффективное количество (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты, присутствующей в количестве от 5% масс. до 40% масс. композиции, имеющей структуру:



(ii) кросповидон в качестве разрыхлителя, присутствующий в количестве от 2,0% масс. до 7,0% масс. композиции; и,

(iii) стеарат магния в качестве смазывающего вещества, присутствующий в количестве от 0,25% масс. до 1,75% масс. композиции;

где отношение (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты к общему количеству стеарата магния составляет от 8,0 до 40,0 по массе; и,

где диспропорционирование (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропаномида составляет менее 25% масс.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая микрокристаллическую целлюлозу в качестве первого разбавителя и безводную лактозу в качестве второго разбавителя в общем количестве от 50% масс. до 80% масс. композиции.

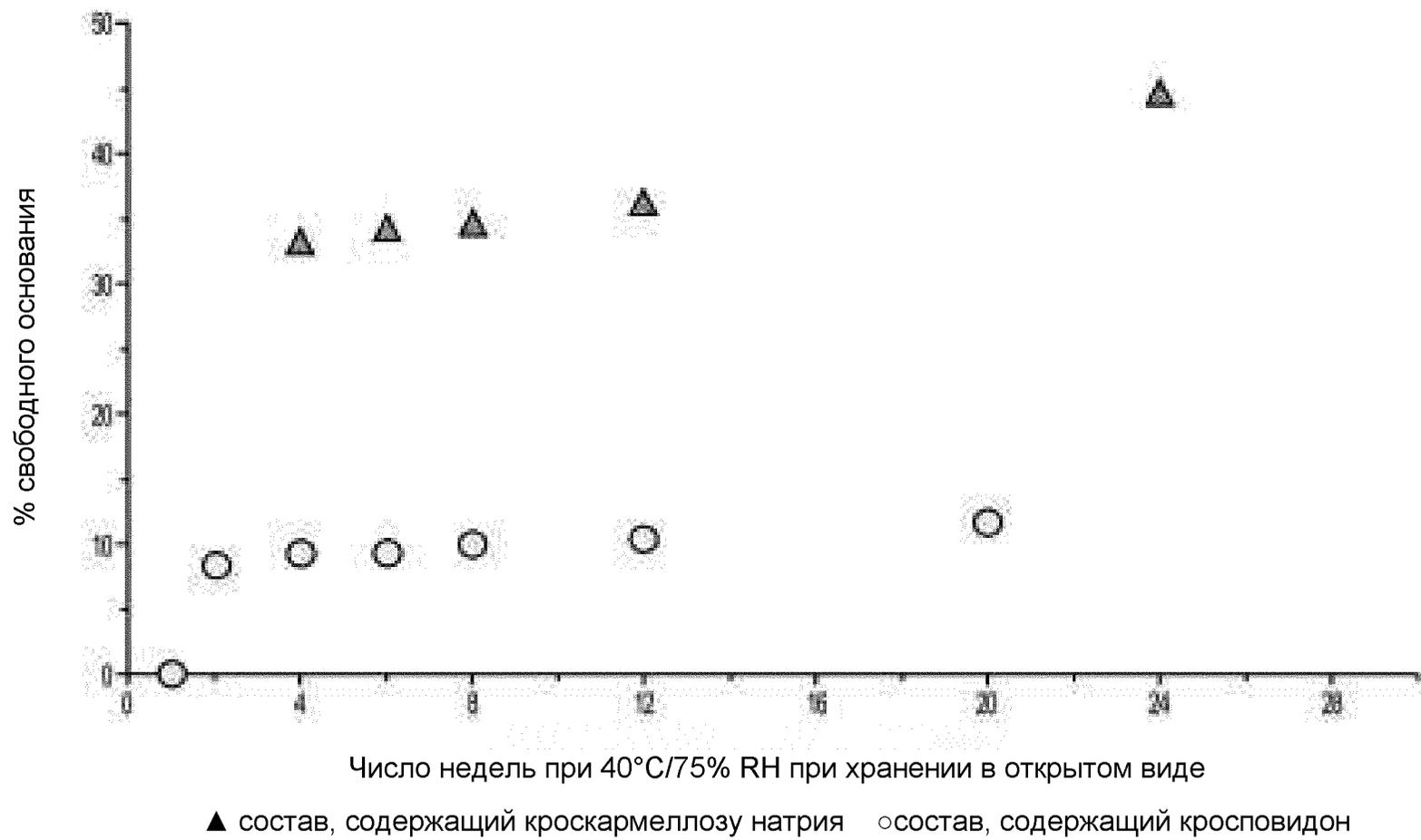
3. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая диоксид кремния в качестве смазывающего вещества, присутствующего в количестве от 1,0% масс. до 3,0% масс. композиции.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, где диспропорционирование (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропаномида составляет менее 5% масс.

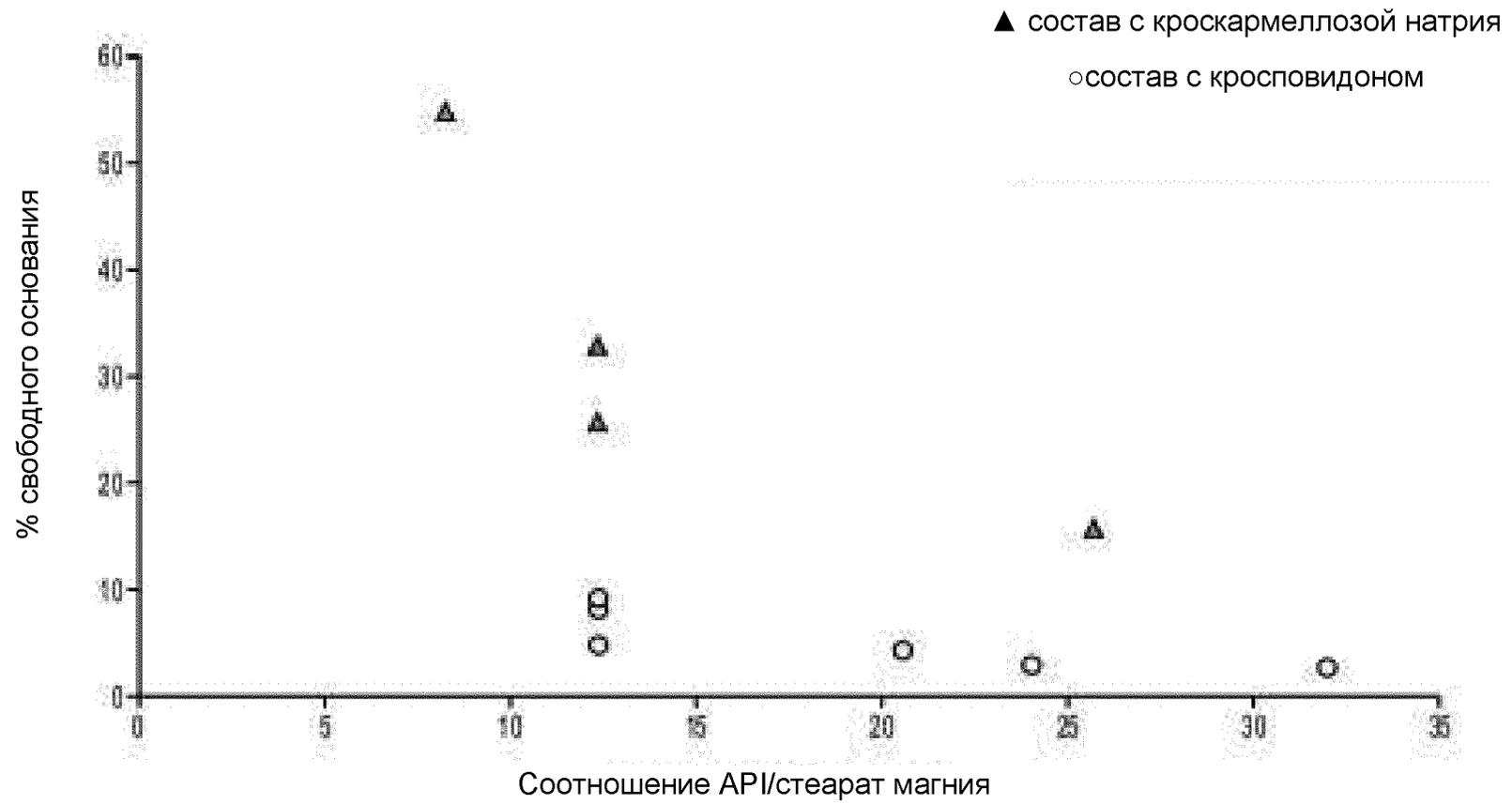
5. Фармацевтическая композиция по п. 1, где диспропорционирование (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамидна составляет менее 3% масс.
6. Фармацевтическая композиция по п. 1, где отношение (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты к общему количеству стеарата магния составляет от 23,0 до 40,0 по массе.
7. Фармацевтическая композиция по п. 1, где (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамидная соль метансульфоновой кислоты присутствует в количестве от 15% масс. до 20% масс. композиции.
8. Фармацевтическая композиция по п. 2, где первый разбавитель и второй разбавитель присутствуют в соотношении от 2:1 до 1:2 по массе.
9. Фармацевтическая композиция по п. 2, где первый разбавитель присутствует в количестве от 25% масс. до 40% масс. композиции.
10. Фармацевтическая композиция по п. 2, где второй разбавитель присутствует в количестве от 25% масс. до 40% масс. композиции.
11. Фармацевтическая композиция по п. 2, где диоксид кремния присутствует в количестве от 2,0% масс. композиции.
12. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция содержит внутригранулярную фазу и внегранулярную фазу.
13. Фармацевтическая композиция по п. 12, где композиция содержит:
 - (а) внутригранулярную фазу, содержащую:
 - (i) (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхиолин-4-ил)циклогексил)пропанамидную соль метансульфоновой кислоты, присутствующую в количестве от 12% масс. до 18% масс. композиции;
 - (ii) кросповидон в качестве разрыхлителя, присутствующий в количестве от 2% масс. до 3% масс. композиции;
 - (iii) стеарат магния в качестве смазывающего вещества, присутствующий в количестве от 0,25% масс. до 0,75% масс. композиции;
 - (б) внегранулярную фазу, содержащую:
 - (i) кросповидон в качестве разрыхлителя, присутствующий в количестве от 2% масс. до 3% масс. композиции; и,
 - (ii) стеарат магния в качестве смазывающего вещества, присутствующий в количестве от 0,50% масс. до 1,00% масс. композиции.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, где внутригранулярная фаза дополнительно содержит микрокристаллическую целлюлозу в качестве первого разбавителя и безводную лактозу в качестве второго разбавителя, присутствующие в общем количестве от 75% масс. до 80% масс. композиции; и диоксид кремния в качестве вещества, способствующего скольжению, присутствующий в количестве от 1,5% масс. до 2,5% масс. композиции.
15. Фармацевтическая композиция по п. 1, где диспропорционирование (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида составляет менее 10% по массе через 12 недель при температуре 40°C и относительной влажности 75% и имеет распределение частиц, характеризуемое D₉₀, имеющих величину от около 7 микрон до около 165 микрон.
16. Фармацевтическая композиция по п. 1, где диспропорционирование (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида составляет менее 3% по массе после 24 недель хранения во флаконе 200 см³ из полиэтилена высокой плотности при температуре 25°C и относительной влажности 60%.
17. Фармацевтическая композиция по п. 1, где распределение частиц, характеризуемое D₉₀, имеет значение от около 10 микрон до около 165 микрон.
18. Фармацевтическая композиция по п. 1, где диспропорционирование (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида составляет менее 3% по массе через 6 месяцев при температуре 25°C и относительной влажности 60% в блистерной упаковке.
19. Фармацевтическая композиция по п. 1, где диспропорционирование (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида составляет менее 3% по массе через 4 недели при температуре 25°C и относительной влажности 60%.
20. Фармацевтическая композиция по п. 1, где диспропорционирование (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида составляет менее 3% по массе через 4 недели при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

21. Фармацевтическая композиция по п. 1, где диспропорционирование (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамидной соли метансульфоновой кислоты до (*R*)-*N*-(4-хлорфенил)-2-((1*S*,4*S*)-4-(6-фторхинолин-4-ил)циклогексил)пропанамида составляет менее 3% по массе через 24 недели при температуре 25°C и относительной влажности 60%.
22. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция выбрана из группы, состоящей из таблетки, измельченной таблетки, капсулы или высыпаемого содержимого капсулы, мини-таблеток и гранул.
23. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая лимонную кислоту.

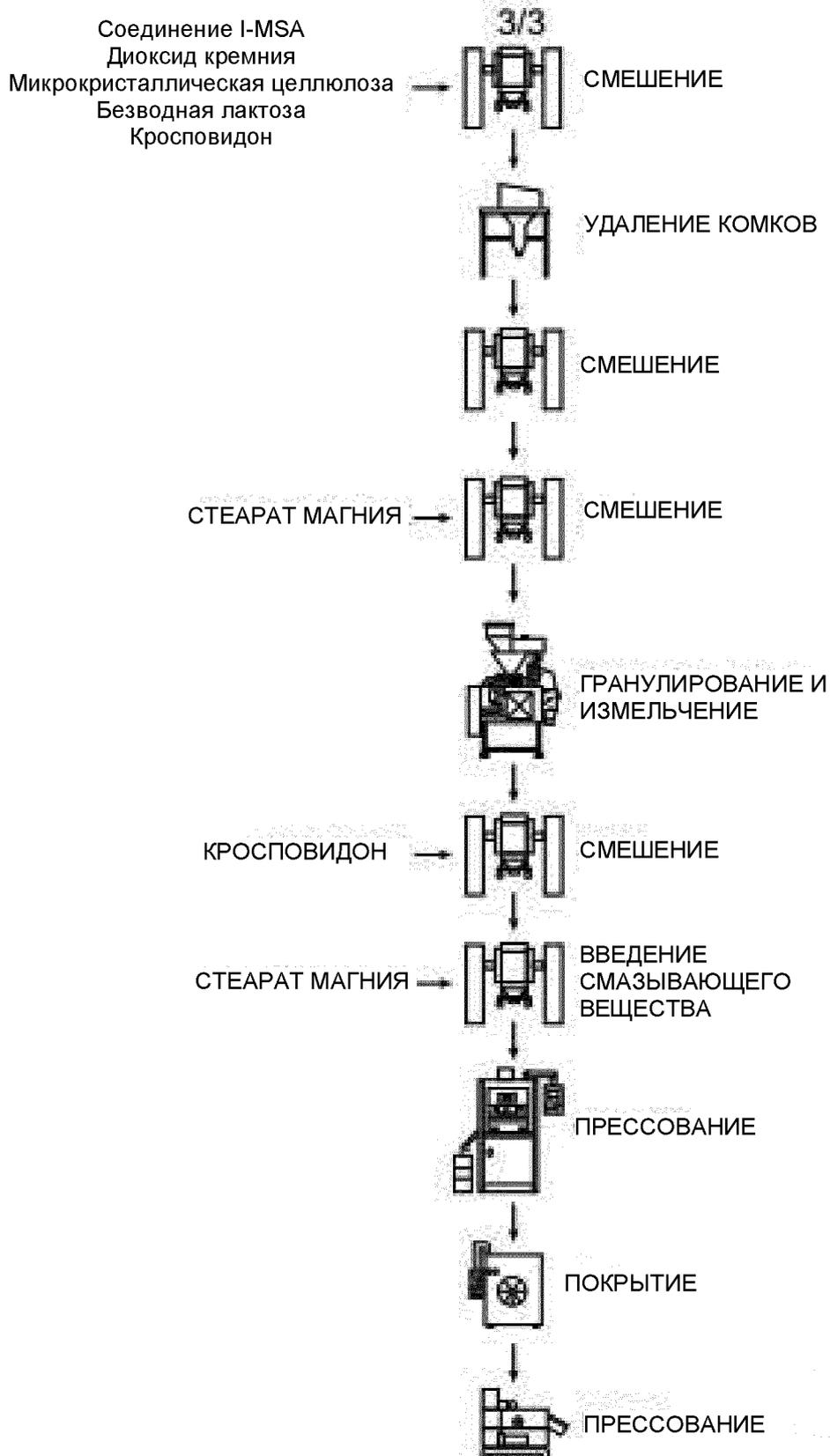


Фиг. 1



Фиг. 2

Заменяющий лист



Фиг. 3