

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292397 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.15

(51) Int. Cl. *A61K 9/14* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.03.26

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СПОСОБ ИХ ПРИГОТОВЛЕНИЯ И СПОСОБ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 202010227177.0; 17/212,623

(72) Изобретатель:

(32) 2020.03.27; 2021.03.25

Ву Цзиньцзы Джейсон, Чай Сюйюй
(CN)

(33) CN; US

(86) PCT/CN2021/083207

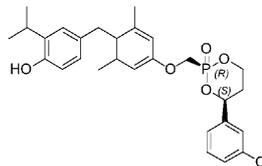
(74) Представитель:

(87) WO 2021/190624 2021.09.30

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(71) Заявитель:
ГАННЕКС ФАРМА КО., ЛТД. (CN)

(57) Описаны фармацевтические композиции, подходящие для длительного хранения при комнатной температуре. Фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I)



и может быть использована для лечения стеатогепатита. Также описаны способы приготовления фармацевтической композиции и способы лечения с использованием таких фармацевтических композиций.

A1

202292397

202292397

A1

PCT/CN2021/083207

МПК *A61K 9/14* (2006.01)*A61K 9/48* (2006.01)*A61K 9/20* (2006.01)*A61P 1/16* (2006.01)

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СПОСОБ ИХ ПРИГОТОВЛЕНИЯ И СПОСОБ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В настоящей заявке испрашивается приоритет заявки Китая № 2020102271770, поданной 27 марта 2020 года. Полное описание вышеупомянутой заявки включено в данное описание посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение принадлежит к области фармацевтических препаратов и, в частности, относится к фармацевтической композиции на основе циклических фосфонатов, подходящей для хранения при комнатной температуре, и способу ее приготовления.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

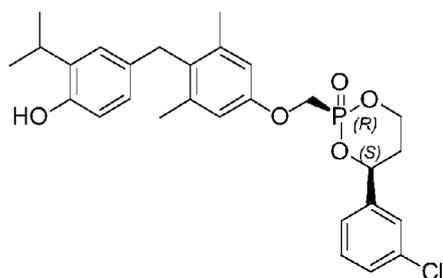
Условия хранения готовой лекарственной формы являются отражением стабильности лекарственного средства в готовой лекарственной форме. Лекарственные средства или кристаллические формы с более низкими температурами плавления, как правило, относительно менее стабильны и нуждаются в хранении при более низких температурах, в то время как лекарственные средства или кристаллические формы с более высокими температурами плавления обладают большей стабильностью, и их, как правило, можно хранить при комнатной температуре. Приемлемая температура обработки при приготовлении препарата также должна разумно определяться в соответствии с термостабильностью лекарственного средства. Термическая деградация лекарственных средств обычно осуществляется вблизи их температуры плавления, и при повышении температуры выше температуры плавления на 20°C реакции деградации протекают быстро.

Стеатогепатит представляет собой хроническое воспалительное заболевание, поэтому предпочтителен длительный прием лекарственных средств. Необходимость хранения при низких температурах будет добавлять множество неудобств в случае длительной лекарственной терапии пациентов и может привести к пропуску введения или к некорректному хранению, что может повлиять на терапевтический эффект и может привести к задержке лечения или рецидиву заболевания. Помимо этого, для условий

низкотемпературного охлаждения также требуется наличие специальных транспортных средств для холодильной цепи и холодильника для длительного использования, что влечет за собой дополнительные затраты при промышленной разработке продукта.

Поэтому, для лучшего удовлетворения клинических и коммерческих потребностей необходимо найти стабильную фармацевтическую композицию и способ приготовления, которые позволяют осуществлять хранение при комнатной температуре. Наличие такой композиции не только значительно увеличивало бы растворение активного ингредиента *in vivo* и *in vitro*, но, что более важно, сделало бы возможным ее хранение при комнатной температуре.

Соединение, показанное формулой (I) (с молекулярной формулой $C_{28}H_{32}ClO_5P$, молекулярной массой 514,98; CAS № 852948-13-1), представляет собой новый пероральный агонист рецептора- β гормона щитовидной железы (THR- β), который эффективно активирует разложение жирных кислот и стимулирует биогенез митохондрий посредством избирательной активации THR- β и регуляции экспрессии расположенных “вниз по течению” генов, таких как CYP7A и SREBP-1c, что приводит к снижению уровней липопротеинов низкой плотности и триглицеридов и в свою очередь снижает липотоксичность, улучшает функцию печени и снижает отложения жира в печени, и это соединение является высокоэффективным и низкотоксичным лекарственным средством-кандидатом для лечения неалкогольного стеатогепатита.



Соединение, показанное формулой (I), представляет собой липофильное нерастворимое лекарственное средство, и его растворимость в растворе соляной кислоты, буфере и воде без поверхностно-активного вещества при 37°C и pH 1,0-9,0 составляет меньше 0,5 нг/мл. Такая очень низкая растворимость ограничивает его применение при разработке в качестве лекарственного средства-кандидата. В Китайской заявке на патент 202010105909.9 описывается технология приготовления полутвердых капсул, с применением которой можно существенно повысить степень растворения соединения, представленного формулой (I), однако капсулу необходимо хранить в прохладном месте при температуре ниже комнатной и не выше 15°C, конкретно в

закрытом контейнере при 2-8°C.

Поэтому, все еще существует потребность в разработке технологий приготовления препаратов, которые будут способствовать хранению фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I), при комнатной температуре в течение длительного периода времени.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

После проведения всестороннего исследования и сравнения эксципиентов разных видов и соотношений и параметров способов авторы изобретения неожиданно обнаружили, что способ экструзии горячего расплава при высокой температуре (выше 80°C) подходит для приготовления солубилизированных композиций на основе соединения формулы (I) и что продукты, полученные с использованием композиций и способов, описанных в настоящей заявке, демонстрируют более высокое растворение соединения формулы (I) и длительную стабильность при комнатной температуре, что имеет большое значение для улучшения соблюдения режима терапии и безопасности пациентов, а также уменьшает затраты на транспортировку и хранение.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей следующие компоненты в массовых долях: (а) 1 часть указанного соединения формулы и (б) 15-45 частей коповидона с температурой стеклования от 90°C до 130°C, где компоненты (а) и (б) смешаны и подвергнуты экструзии горячего расплава.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей следующие компоненты в массовых долях: (а) 1 часть соединения, представленного формулой (I) и (б) 6-20 частей гидроксипропилметилцеллюлозы с температурой стеклования от 90°C до 130°C, где компоненты (а) и (б) смешаны и подвергнуты экструзии горячего расплава.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу приготовления фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения стеатогепатита у субъекта. Способ включает стадию введения субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1 представляет собой кривую растворения (см. пример эффективного действия 1) композиции, приготовленной в соответствии с композициями A1-F1 из

примера 1, в воде ($n = 6$);

Фиг. 2 представляет собой кривую растворения (см. пример эффективного действия 1) композиций, приготовленных в соответствии с композициями a2-d2 из примеров сравнения 1-3, в воде ($n = 6$);

Фиг. 3 представляет собой кривую растворения (см. пример эффективного действия 2) композиций, приготовленных в соответствии с композициями G1-L1 из примера 2 ($n = 6$);

Фиг. 4 представляет собой кривую растворения (см. пример эффективного действия 2) композиций, приготовленных в соответствии с композициями e2-g2 из примеров сравнения 4-5 ($n = 6$).

Несмотря на то, что теперь настоящее изобретение будет описано подробно, и это делается в рамках иллюстративных воплощений, оно не ограничено конкретными воплощениям, показанными на фигурах и в прилагаемой формуле изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Будут подробно рассмотрены некоторые аспекты и типичные воплощения настоящего изобретения с иллюстрацией примерами в виде прилагаемых структур и фигур. Аспекты настоящего изобретения будут описаны применительно к типичным воплощениям, в том числе способам, материалам и примерам; подразумевается, что такое описание является неограничивающим, и что объем настоящего изобретения охватывает все эквиваленты, альтернативные варианты и модификации, которые либо общеизвестны, либо включены в данное описание. Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в данном описании, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом средней квалификации в области техники, к которой относится эта заявка. Специалисту в данной области техники будут известны многочисленные методы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в данной заявке, которые могут быть использованы при практическом применении аспектов и воплощений настоящего изобретения. Описанные аспекты и воплощения настоящего изобретения не ограничиваются описанными способами и материалами.

Использование в этом описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включает объекты в форме множественного числа, если контекст ясно не предусматривает иное.

В данном описании диапазоны могут быть выражены так: от «примерно» одного

конкретного значения и/или до «примерно» другого конкретного значения. Когда диапазон выражен таким образом, то другое воплощение включает в себя выражение «от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения». Аналогичным образом, когда значения выражаются в виде приближений, с использованием предшествующего слова «приблизительно», то будет понятно, что конкретное значение образует другое воплощение. Также будет понятно, что конечные точки каждого из диапазонов являются значимыми как по отношению к другой конечной точке, так и независимо от другой конечной точки. Также понятно, что существует ряд значений, описанных в данной заявке, и что помимо самого этого значения каждое значение также описано в данной заявке как «примерно» это конкретное значение. Например, если описывается значение «10», то также описывается и «примерно 10». Также понятно, что когда описывается значение, которое «меньше или равно «данному значению», то также описываются значение, которое больше или равно данному значению», и возможные диапазоны между значениями, и это надлежащим образом понимается специалистом в данной области техники. Например, если описывается значение «10», то также описывается значение, «меньше или равное 10», а также «больше или равное 10».

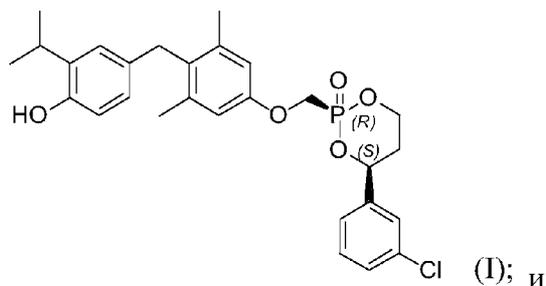
Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент», использованный в данном описании, относится к одному или более чем одному совместимому твердому или жидкому наполнителю, разбавителю или инкапсулирующему веществу, которые подходят для введения человеку. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к фармацевтически приемлемым веществам, составам или наполнителям, таким как жидкие или твердые наполнители, разбавители, эксципиенты, растворители или инкапсулирующие вещества, участвующим в переносе или транспортировке любой рассматриваемой композиции или ее компонента из одного органа или участка тела в другой орган или участок тела. Термин «носитель» означает органический или неорганический ингредиент, природный или синтетический, с которым активный ингредиент объединяют для облегчения введения. Каждый эксципиент или носитель должен быть «приемлемым» в плане совместимости с рассматриваемой композицией и ее компонентами и нанесения вреда пациенту. Компоненты фармацевтических композиций также могут быть смешаны с молекулами по настоящему изобретению и друг с другом таким образом, чтобы не происходило никакого взаимодействия, которое могло бы существенно ухудшить желаемую фармацевтическую эффективность.

Термин «эффективное количество», использованный в данном описании,

относится к количеству терапевтических средств, необходимому для облегчения по меньшей мере одного или более симптомов заболевания или расстройства (например, воспаления или воспаления почек), и относится к количеству фармакологической композиции, достаточному для осуществления желаемого эффекта. Таким образом, термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству терапевтических средств, достаточному для оказания какого-либо конкретного эффекта при введении типичному субъекту. Термин «эффективное количество», использованный в данном описании, в других контекстах также будет включать в себя количество, достаточное для задержки развития симптома заболевания, изменения течения симптома заболевания (например, но не ограничиваясь этим, замедления прогрессирования симптома заболевания) или изменения направления протекания симптома заболевания на обратное. Таким образом, как правило, практически невозможно точно указать «эффективное количество». Однако, для любого конкретного случая специалист средней квалификации в данной области техники может определить соответствующее «эффективное количество», используя только результаты обычного обследования.

I. Подвергаемая экструзии смесь

Один из аспектов настоящего изобретения относится к подвергаемой экструзии смеси для экструзии горячего расплава. Подвергаемая экструзии смесь содержит (а) соединение, представленное формулой (I)



(б) экструзионную среду.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в кристаллической форме без растворителя или кристаллизационной воды. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в аморфной форме без растворителя или кристаллизационной воды. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в форме гидрата или сольвата.

Примеры экструзионной среды включают, но не ограничиваются этим, коповидон и гидроксипропилметилцеллюлозу.

В некоторых воплощениях подвергаемая экструзии смесь дополнительно

содержит (в) один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В процессе приготовления фармацевтической композиции по настоящему изобретению подвергаемую экструзии смесь экструдируют методом экструзии горячего расплава с образованием экструдированного продукта. Этот экструдированный продукт охлаждают, раздавливают или режут на частицы или порошки, возможно в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, и используют для приготовления фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В некоторых воплощениях фармацевтическую композицию по настоящему изобретению используют для лечения стеатогепатита.

Подвергаемая экструзии смесь с коповидоном

В некоторых воплощениях подвергаемая экструзии смесь содержит, в массовых частях, следующие компоненты:

(а) 1 часть соединения формулы (I) и (б) 5-70 частей коповидона с температурой стеклования от 90°C до 130°C.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в кристаллической форме без растворителя или кристаллизационной воды. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в аморфной форме без растворителя или кристаллизационной воды. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в форме гидрата или сольвата.

В некоторых воплощениях коповидон имеет температуру стеклования от 90°C до 120°C. В некоторых воплощениях коповидон имеет температуру стеклования от 100°C до 120°C. В некоторых воплощениях коповидон имеет температуру стеклования от 90°C до 110°C. В некоторых воплощениях коповидон имеет температуру стеклования от 100°C до 110°C.

В некоторых воплощениях коповидон представляет собой коповидон обычного типа или крупнозернистого типа. В некоторых воплощениях коповидон получают сополимеризацией 1-винил-2-пирролидона и винилацетата при массовом соотношении 3:2, где содержание азота [N] составляет от 7,0% до 8,0%, а содержание в сополимере винилацетата (C₄H₆O₂) составляет от 35,3% до 41,4% в пересчете на безводную основу. В CAS коповидон имеет номер 25086-89-9. Коповидон может иметь разные названия согласно разным правилам или привычкам именованию, такие как коповидон, поли(1-винилпирролидон-винилацетат), сополимер винилпирролидона и винилацетата, PVP/VA, сополимер PVP/VA, сополимер 60/40 VP/VA и так далее. Коповидон также

может иметь разные торговые названия, соответствующие номенклатуре разных компаний, такие как Kollidon® VA64 или Kollidon® VA64 fine (порошок тонкоизмельченного типа) от BASF, Plasdon® S-630 от Ashland, KoVidon® VA64 от BOAI NKY MEDICAL Holdings и Stardone® VA64 от Star-Tech & JRS Specialty Products.

В некоторых воплощениях массовое соотношение компонента (а) и компонента (б) в подвергаемой экструзии смеси составляет 1:5-70 (т.е. 1 часть (по массе) компонента (а) и 5-70 частей (по массе) компонента (б)), 1:5-65, 1:5-60, 1:5-55, 1:5-50, 1:5-45, 1:5-40, 1:5-35, 1:5-30, 1:5-25, 1:5-20, 1:5-15, 1:5-10, 1:10-70, 1:10-65, 1:10-60, 1:10-55, 1:10-50, 1:10-45, 1:10-40, 1:10-35, 1:10-30, 1:10-25, 1:10-20, 1:10-15, 1:15-70, 1:15-65, 1:15-60, 1:15-55, 1:15-50, 1:15-45, 1:15-40, 1:15-35, 1:15-30, 1:15-25, 1:15-20, 1:20-70, 1:20-65, 1:20-60, 1:20-55, 1:20-50, 1:20-45, 1:20-40, 1:20-35, 1:20-30, 1:20-25, 1:25-70, 1:25-65, 1:25-60, 1:25-55, 1:25-50, 1:25-45, 1:25-40, 1:25-35, 1:25-30, 1:30-70, 1:30-65, 1:30-60, 1:30-55, 1:30-50, 1:30-45, 1:30-40, 1:30-35, 1:35-70, 1:35-65, 1:35-60, 1:35-55, 1:35-50, 1:35-45, 1:35-40, 1:40-70, 1:40-65, 1:40-60, 1:40-55, 1:40-50, 1:40-45, 1:45-70, 1:45-65, 1:45-60, 1:45-55, 1:45-50, 1:50-70, 1:50-65, 1:50-60, 1:50-55, 1:55-70, 1:55-65, 1:55-60, 1:60-70, 1:60-65, 1:65-70 или 1:22-33.

В некоторых воплощениях подвергаемая экструзии смесь дополнительно содержит (в) от 0,03 до 10 частей одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых воплощениях один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов выбран(ы) из группы, состоящей из нелетучих слабых кислот, нейтральных и слабокислотных неорганических веществ и фармацевтически приемлемых эксципиентов с температурой плавления ниже 130°C, 120°C, 110°C, 100°C, 90°C или 80°C.

Примеры нелетучих слабых кислот включают, но не ограничиваются этим, безводную лимонную кислоту, моногидрат лимонной кислоты и их смеси. Примеры нейтральных и слабокислотных неорганических веществ включают, но не ограничиваются этим, маннит, моногидрат лактозы, безводную лактозу, сорбит, безводный гидрофосфат кальция и коллоидный диоксид кремния.

В некоторых воплощениях один или более чем один из фармацевтически приемлемых эксципиентов включает фармацевтически приемлемые эксципиенты, имеющие температуру плавления ниже 80°C. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемые эксципиенты, имеющие температуру плавления ниже 80°C, выбраны из группы, состоящей из полиэтиленгликолей, таких как

полиэтиленгликоль 4000 и полиэтиленгликоль 6000; липидных веществ, таких как триэтилцитрат, полиэтиленгликольсукцинат; антиоксидантов, таких как 2,6-ди-*трет*-бутил-*п*-крезол и витамин Е; и поверхностно-активных веществ, таких как полоксамер 188 и твин 8.

В некоторых воплощениях один или более чем один из фармацевтически приемлемых эксципиентов имеет температуру плавления ниже 80°C и выбран из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты и моногидрата лимонной кислоты. В некоторых воплощениях один или более чем один из фармацевтически приемлемых эксципиентов выбран из группы, состоящей из маннита, моногидрата лактозы, безводной лактозы, сорбита, безводного гидрофосфата кальция и коллоидного диоксида кремния.

В некоторых воплощениях массовое соотношение компонентов (а):(б):(в) в подвергаемой экструзии смеси составляет 1:5-70:0,03-10 (т.е. 1 часть (по массе) компонента (а), 5-70 частей (по массе) компонента (б) и 0,03-10 частей (по массе) компонента (в)), 1:5-65:0,03-10, 1:5-60:0,03-10, 1:5-55:0,03-10, 1:5-50:0,03-10, 1:5-45:0,03-10, 1:5-40:0,03-10, 1:5-35:0,03-10, 1:5-30:0,03-10, 1:5-25:0,03-10, 1:5-20:0,03-10, 1:5-15:0,03-10, 1:5-10:0,03-10, 1:10-70:0,03-10, 1:10-65:0,03-10, 1:10-60:0,03-10, 1:10-55:0,03-10, 1:10-50:0,03-10, 1:10-45:0,03-10, 1:10-40:0,03-10, 1:10-35:0,03-10, 1:10-30:0,03-10, 1:10-25:0,03-10, 1:10-20:0,03-10, 1:10-15:0,03-10, 1:15-70:0,03-10, 1:15-65:0,03-10, 1:15-60:0,03-10, 1:15-55:0,03-10, 1:15-50:0,03-10, 1:15-45:0,03-10, 1:15-40:0,03-10, 1:15-35:0,03-10, 1:15-30:0,03-10, 1:15-25:0,03-10, 1:15-20:0,03-10, 1:20-70:0,03-10, 1:20-65:0,03-10, 1:20-60:0,03-10, 1:20-55:0,03-10, 1:20-50:0,03-10, 1:20-45:0,03-10, 1:20-40:0,03-10, 1:20-35:0,03-10, 1:20-30:0,03-10, 1:20-25:0,03-10, 1:25-70:0,03-10, 1:25-65:0,03-10, 1:25-60:0,03-10, 1:25-55:0,03-10, 1:25-50:0,03-10, 1:25-45:0,03-10, 1:25-40:0,03-10, 1:25-35:0,03-10, 1:25-30:0,03-10, 1:30-70:0,03-10, 1:30-65:0,03-10, 1:30-60:0,03-10, 1:30-55:0,03-10, 1:30-50:0,03-10, 1:30-45:0,03-10, 1:30-40:0,03-10, 1:30-35:0,03-10, 1:35-70:0,03-10, 1:35-65:0,03-10, 1:35-60:0,03-10, 1:35-55:0,03-10, 1:35-50:0,03-10, 1:35-45:0,03-10, 1:35-40:0,03-10, 1:40-70:0,03-10, 1:40-65:0,03-10, 1:40-60:0,03-10, 1:40-55:0,03-10, 1:40-50:0,03-10, 1:40-45:0,03-10, 1:45-70:0,03-10, 1:45-65:0,03-10, 1:45-60:0,03-10, 1:45-55:0,03-10, 1:45-50:0,03-10, 1:50-70:0,03-10, 1:50-65:0,03-10, 1:50-60:0,03-10, 1:50-55:0,03-10, 1:55-70:0,03-10, 1:55-65:0,03-10, 1:55-60:0,03-10, 1:60-70:0,03-10, 1:60-65:0,03-10, 1:65-70:0,03-10 или 1:22-33:0,03-10.

В некоторых воплощениях массовое соотношение компонентов (а):(б):(в) в

подвергаемой экструзии смеси составляет 1:5-70:0,1-3, 1:5-65:0,1-3, 1:5-60:0,1-3, 1:5-55:0,1-3, 1:5-50:0,1-3, 1:5-45:0,1-3, 1:5-40:0,1-3, 1:5-35:0,1-3, 1:5-30:0,1-3, 1:5-25:0,1-3, 1:5-20:0,1-3, 1:5-15:0,1-3, 1:5-10:0,1-3, 1:10-70:0,1-3, 1:10-65:0,1-3, 1:10-60:0,1-3, 1:10-55:0,1-3, 1:10-50:0,1-3, 1:10-45:0,1-3, 1:10-40:0,1-3, 1:10-35:0,1-3, 1:10-30:0,1-3, 1:10-25:0,1-3, 1:10-20:0,1-3, 1:10-15:0,1-3, 1:15-70:0,1-3, 1:15-65:0,1-3, 1:15-60:0,1-3, 1:15-55:0,1-3, 1:15-50:0,1-3, 1:15-45:0,1-3, 1:15-40:0,1-3, 1:15-35:0,1-3, 1:15-30:0,1-3, 1:15-25:0,1-3, 1:15-20:0,1-3, 1:20-70:0,1-3, 1:20-65:0,1-3, 1:20-60:0,1-3, 1:20-55:0,1-3, 1:20-50:0,1-3, 1:20-45:0,1-3, 1:20-40:0,1-3, 1:20-35:0,1-3, 1:20-30:0,1-3, 1:20-25:0,1-3, 1:25-70:0,1-3, 1:25-65:0,1-3, 1:25-60:0,1-3, 1:25-55:0,1-3, 1:25-50:0,1-3, 1:25-45:0,1-3, 1:25-40:0,1-3, 1:25-35:0,1-3, 1:25-30:0,1-3, 1:30-70:0,1-3, 1:30-65:0,1-3, 1:30-60:0,1-3, 1:30-55:0,1-3, 1:30-50:0,1-3, 1:30-45:0,1-3, 1:30-40:0,1-3, 1:30-35:0,1-3, 1:35-70:0,1-3, 1:35-65:0,1-3, 1:35-60:0,1-3, 1:35-55:0,1-3, 1:35-50:0,1-3, 1:35-45:0,1-3, 1:35-40:0,1-3, 1:40-70:0,1-3, 1:40-65:0,1-3, 1:40-60:0,1-3, 1:40-55:0,1-3, 1:40-50:0,1-3, 1:40-45:0,1-3, 1:45-70:0,1-3, 1:45-65:0,1-3, 1:45-60:0,1-3, 1:45-55:0,1-3, 1:45-50:0,1-3, 1:50-70:0,1-3, 1:50-65:0,1-3, 1:50-60:0,1-3, 1:50-55:0,1-3, 1:55-70:0,1-3, 1:55-65:0,1-3, 1:55-60:0,1-3, 1:60-70:0,1-3, 1:60-65:0,1-3, 1:65-70:0,1-3 или 1:22-33:0,1-3.

В некоторых воплощениях массовое соотношение компонентов (а):(б):(в) в подвергаемой экструзии смеси составляет 1:5-70:0,2-2, 1:5-65:0,2-2, 1:5-60:0,2-2, 1:5-55:0,2-2, 1:5-50:0,2-2, 1:5-45:0,2-2, 1:5-40:0,2-2, 1:5-35:0,2-2, 1:5-30:0,2-2, 1:5-25:0,2-2, 1:5-20:0,2-2, 1:5-15:0,2-2, 1:5-10:0,2-2, 1:10-70:0,2-2, 1:10-65:0,2-2, 1:10-60:0,2-2, 1:10-55:0,2-2, 1:10-50:0,2-2, 1:10-45:0,2-2, 1:10-40:0,2-2, 1:10-35:0,2-2, 1:10-30:0,2-2, 1:10-25:0,2-2, 1:10-20:0,2-2, 1:10-15:0,2-2, 1:15-70:0,2-2, 1:15-65:0,2-2, 1:15-60:0,2-2, 1:15-55:0,2-2, 1:15-50:0,2-2, 1:15-45:0,2-2, 1:15-40:0,2-2, 1:15-35:0,2-2, 1:15-30:0,2-2, 1:15-25:0,2-2, 1:15-20:0,2-2, 1:20-70:0,2-2, 1:20-65:0,2-2, 1:20-60:0,2-2, 1:20-55:0,2-2, 1:20-50:0,2-2, 1:20-45:0,2-2, 1:20-40:0,2-2, 1:20-35:0,2-2, 1:20-30:0,2-2, 1:20-25:0,2-2, 1:25-70:0,2-2, 1:25-65:0,2-2, 1:25-60:0,2-2, 1:25-55:0,2-2, 1:25-50:0,2-2, 1:25-45:0,2-2, 1:25-40:0,2-2, 1:25-35:0,2-2, 1:25-30:0,2-2, 1:30-70:0,2-2, 1:30-65:0,2-2, 1:30-60:0,2-2, 1:30-55:0,2-2, 1:30-50:0,2-2, 1:30-45:0,2-2, 1:30-40:0,2-2, 1:30-35:0,2-2, 1:35-70:0,2-2, 1:35-65:0,2-2, 1:35-60:0,2-2, 1:35-55:0,2-2, 1:35-50:0,2-2, 1:35-45:0,2-2, 1:35-40:0,2-2, 1:40-70:0,2-2, 1:40-65:0,2-2, 1:40-60:0,2-2, 1:40-55:0,2-2, 1:40-50:0,2-2, 1:40-45:0,2-2, 1:45-70:0,2-2, 1:45-65:0,2-2, 1:45-60:0,2-2, 1:45-55:0,2-2, 1:45-50:0,2-2, 1:50-70:0,2-2, 1:50-65:0,2-2, 1:50-60:0,2-2, 1:50-55:0,2-2, 1:55-70:0,2-2, 1:55-65:0,2-2, 1:55-60:0,2-2, 1:60-70:0,2-2, 1:60-65:0,2-2, 1:65-70:0,2-2 или 1:22-33:0,2-2.

В некоторых воплощениях подвергаемая экструзии смесь содержит, в массовых частях, следующие компоненты:

(а) 1 часть соединения формулы (I);

(б) 15-45 частей коповидона с температурой стеклования от 100°C до 120°C; и

(в) 0,1-3,0 части одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из нелетучих слабых кислот, нейтральных и слабокислотных неорганических веществ и фармацевтически приемлемых эксципиентов с температурой плавления ниже 80°C.

В некоторых воплощениях коповидон в (б) имеет температуру стеклования от 100°C до 110°C. В некоторых воплощениях лекарственная смесь содержит 20-40 частей, предпочтительно 20-35 частей, более предпочтительно 22-33 части коповидона.

Подвергаемая экструзии смесь с гидроксипропилметилцеллюлозой

В некоторых воплощениях подвергаемая экструзии смесь содержит, в массовых частях, следующие компоненты:

(а) 1 часть соединения формулы (I) и (б) 3-40 частей гидроксипропилметилцеллюлозы с температурой стеклования от 90°C до 130°C.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в кристаллической форме без растворителя или кристаллизационной воды. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в аморфной форме без растворителя или кристаллизационной воды. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в форме гидрата или сольвата.

В некоторых воплощениях гидроксипропилметилцеллюлоза имеет температуру стеклования от 90°C до 120°C. В некоторых воплощениях гидроксипропилметилцеллюлоза имеет температуру стеклования от 100°C до 120°C. В некоторых воплощениях гидроксипропилметилцеллюлоза имеет температуру стеклования от 90°C до 110°C. В некоторых воплощениях гидроксипропилметилцеллюлоза имеет температуру стеклования от 100°C до 110°C.

В некоторых воплощениях гидроксипропилметилцеллюлоза имеет в CAS номер 9004-65-3. В некоторых воплощениях подходящая гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой AFFINISOL® от Tao Chemicals с вязкостью 15 сантипуаз (сП) (HME15LV) или 100 сП (HME100LV).

В некоторых воплощениях массовое соотношение компонентов (а):(б) в подвергаемой экструзии смеси составляет 1:2-40, 1:2-35, 1:2-30, 1:2-25, 1:2-20, 1:2-15,

1:2-10, 1:2-5, 1:6-40, 1:6-35, 1:6-30, 1:6-25, 1:6-20, 1:6-15, 1:6-10, 1:10-40, 1:10-35, 1:10-30, 1:10-25, 1:10-20, 1:10-15, 1:15-40, 1:15-35, 1:15-30, 1:15-25, 1:15-20, 1:20-40, 1:20-35, 1:20-30, 1:20-25, 1:25-40, 1:25-35, 1:25-30, 1:30-40, 1:30-35, 1:35-40, 1:2-25, 1:2-20, 1:2-15, 1:2-10, 1:2-5 или 1:9-15.

В некоторых воплощениях подвергаемая экструзии смесь дополнительно содержит (в) от 0,03 до 10 частей одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В некоторых воплощениях один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов в (в) выбраны из группы, состоящей из нелетучих слабых кислот, нейтральных и слабокислотных неорганических веществ и фармацевтически приемлемых эксципиентов с температурой плавления ниже 130°C, 120°C, 110°C, 100°C, 90°C или 80°C. Примеры нелетучих слабых кислот включают, но не ограничиваются этим, безводную лимонную кислоту, моногидрат лимонной кислоты и их смеси. Примеры нейтральных и слабокислотных неорганических веществ включают, но не ограничиваются этим, маннит, моногидрат лактозы, безводную лактозу, сорбит, безводный гидрофосфат кальция и коллоидный диоксид кремния.

В некоторых воплощениях один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент имеет температуру плавления ниже 80°C и выбран из группы, состоящей из полиэтиленгликолей, таких как полиэтиленгликоль 4000 и полиэтиленгликоль 6000; липидных веществ, таких как триэтилцитрат, полиэтиленгликольсукцинат; антиоксидантов, таких как 2,6-ди-*трет*-бутил-*n*-крезол и витамин Е; и поверхностно-активных веществ, таких как поллоксамер 188 и твин 8.

В некоторых воплощениях один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент имеет температуру плавления ниже 80°C и выбран из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты и моногидрата лимонной кислоты. В некоторых воплощениях один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент выбран из группы, состоящей из маннита, моногидрата лактозы, безводной лактозы, сорбита, безводного гидрофосфата кальция и коллоидного диоксида кремния.

В некоторых воплощениях массовое соотношение компонентов (а):(б):(в) в подвергаемой экструзии смеси составляет 1:2-40:0,03-10, 1:2-35:0,03-10, 1:2-30:0,03-10, 1:2-25:0,03-10, 1:2-20:0,03-10, 1:2-15:0,03-10, 1:2-10:0,03-10, 1:2-5:0,03-10, 1:6-40:0,03-10, 1:6-35:0,03-10, 1:6-30:0,03-10, 1:6-25:0,03-10, 1:6-20:0,03-10, 1:6-15:0,03-10, 1:6-10:0,03-10, 1:10-40:0,03-10, 1:10-35:0,03-10, 1:10-30:0,03-10, 1:10-25:0,03-10, 1:10-20:0,03-10,

1:10-15:0,03-10, 1:15-40:0,03-10, 1:15-35:0,03-10, 1:15-30:0,03-10, 1:15-25:0,03-10, 1:15-20:0,03-10, 1:20-40:0,03-10, 1:20-35:0,03-10, 1:20-30:0,03-10, 1:20-25:0,03-10, 1:25-40:0,03-10, 1:25-35:0,03-10, 1:25-30:0,03-10, 1:30-40:0,03-10, 1:30-35:0,03-10, 1:35-40:0,03-10, 1:2-25:0,03-10, 1:2-20:0,03-10, 1:2-15:0,03-10, 1:2-10:0,03-10, 1:2-5:0,03-10 или 1:9-15:0,03-10.

В некоторых воплощениях массовое соотношение компонентов (а):(б):(в) в подвергаемой экструзии смеси составляет 1:2-40:0,1-3, 1:2-35:0,1-3, 1:2-30:0,1-3, 1:2-25:0,1-3, 1:2-20:0,1-3, 1:2-15:0,1-3, 1:2-10:0,1-3, 1:2-5:0,1-3, 1:6-40:0,1-3, 1:6-35:0,1-3, 1:6-30:0,1-3, 1:6-25:0,1-3, 1:6-20:0,1-3, 1:6-15:0,1-3, 1:6-10:0,1-3, 1:10-40:0,1-3, 1:10-35:0,1-3, 1:10-30:0,1-3, 1:10-25:0,1-3, 1:10-20:0,1-3, 1:10-15:0,1-3, 1:15-40:0,1-3, 1:15-35:0,1-3, 1:15-30:0,1-3, 1:15-25:0,1-3, 1:15-20:0,1-3, 1:20-40:0,1-3, 1:20-35:0,1-3, 1:20-30:0,1-3, 1:20-25:0,1-3, 1:25-40:0,1-3, 1:25-35:0,1-3, 1:25-30:0,1-3, 1:30-40:0,1-3, 1:30-35:0,1-3, 1:35-40:0,1-3, 1:2-25:0,1-3, 1:2-20:0,1-3, 1:2-15:0,1-3, 1:2-10:0,1-3, 1:2-5:0,1-3 или 1:9-15:0,1-3.

В некоторых воплощениях массовое соотношение компонентов (а):(б):(в) в подвергаемой экструзии смеси составляет 1:2-40:0,2-2, 1:2-35:0,2-2, 1:2-30:0,2-2, 1:2-25:0,2-2, 1:2-20:0,2-2, 1:2-15:0,2-2, 1:2-10:0,2-2, 1:2-5:0,2-2, 1:6-40:0,2-2, 1:6-35:0,2-2, 1:6-30:0,2-2, 1:6-25:0,2-2, 1:6-20:0,2-2, 1:6-15:0,2-2, 1:6-10:0,2-2, 1:10-40:0,2-2, 1:10-35:0,2-2, 1:10-30:0,2-2, 1:10-25:0,2-2, 1:10-20:0,2-2, 1:10-15:0,2-2, 1:15-40:0,2-2, 1:15-35:0,2-2, 1:15-30:0,2-2, 1:15-25:0,2-2, 1:15-20:0,2-2, 1:20-40:0,2-2, 1:20-35:0,2-2, 1:20-30:0,2-2, 1:20-25:0,2-2, 1:25-40:0,2-2, 1:25-35:0,2-2, 1:25-30:0,2-2, 1:30-40:0,2-2, 1:30-35:0,2-2, 1:35-40:0,2-2, 1:2-25:0,2-2, 1:2-20:0,2-2, 1:2-15:0,2-2, 1:2-10:0,2-2, 1:2-5:0,2-2 или 1:9-15:0,2-2.

В некоторых воплощениях подвергаемая экструзии смесь содержит, в массовых частях, следующие компоненты:

(а) 1 часть соединения формулы (I);

(б) 6-20 частей гидроксипропилметилцеллюлозы с температурой стеклования от 100°C до 120°C; и

(в) 0,1-3,0 части одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из нелетучих слабых кислот, нейтральных неорганических веществ, слабокислотных неорганических веществ и других фармацевтически приемлемых эксципиентов с температурой плавления ниже 80°C.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в кристаллической форме без растворителя или кристаллизационной воды. В некоторых воплощениях

соединение формулы (I) находится в аморфной форме без растворителя или кристаллизационной воды. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в форме гидрата или сольвата. В некоторых воплощениях подвергаемая экструзии смесь содержит 9-15 частей (б). В некоторых воплощениях подвергаемая экструзии смесь содержит 0,2-2 части (в). В некоторых воплощениях нелетучие слабые кислоты в (в) выбраны из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, моногидрата лимонной кислоты и их смесей. В некоторых воплощениях один или более чем один из фармацевтически приемлемых эксципиентов выбран из группы, состоящей из маннита, моногидрата лактозы, безводной лактозы, сорбита, безводного гидрофосфата кальция и коллоидного диоксида кремния. В некоторых воплощениях другие фармацевтически приемлемые эксципиенты с температурой плавления ниже 80°C выбраны из группы, состоящей из полиэтиленгликолей, таких как полиэтиленгликоль 4000 и/или полиэтиленгликоль 6000; липидных веществ, таких как триэтилцитрат, полиэтиленгликольсукцинат; антиоксидантов, таких как 2,6-ди-*трет*-бутил-*п*-крезол и витамин Е; и поверхностно-активных веществ, таких как полксамер 188 и твин 8.

II. Фармацевтическая композиция

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей экструдированный продукт, полученный из подвергаемой экструзии смеси по настоящему изобретению, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может быть использована для лечения стеатогепатита и состояний, связанных со стеатогепатитом.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит экструдированный продукт, полученный из подвергаемой экструзии смеси по настоящему изобретению. В некоторых воплощениях экструдированный продукт находится в форме частиц или порошков. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают, но не ограничиваются этим, карбонат кальция, фосфат кальция, диоксид кремния, сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин, стеарилфумарат натрия, полимеры, такие как полиэтиленгликоли, воду, физиологический раствор, забуференный фосфатом

физиологический раствор, декстрозу, глицерин, этанол, полиспирты, такие как маннит, сорбит и хлорид натрия.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит экструдированный продукт и один или несколько фармацевтических носителей в массовом соотношении экструдированный продукт : фармацевтический носитель в диапазоне от 1:0,1 до 1:10, от 1:0,1 до 1:6, от 1:0,1 до 1:3, от 1:0,1 до 1:1, от 1:0,1 до 1:0,6, от 1:0,1 до 1:0,3, от 1:0,3 до 1:10, от 1:0,3 до 1:6, от 1:0,3 до 1:3, от 1:0,3 до 1:1, от 1:0,3 до 1:0,6, от 1:1 до 1:10, от 1:1 до 1:6, от 1:1 до 1:3, от 1:3 до 1:10, от 1:3 до 1:6 или от 1:6 до 1:10.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция дополнительно содержит увлажняющие агенты или эмульгаторы, консерванты или буферные реагенты, которые повышают срок годности или эффективность терапевтических агентов.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция приготовлена для перорального введения. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция приготовлена в виде таблетки, капсулы, гранулы или сухой суспензии. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция приготовлена в виде таблетки или капсулы. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция приготовлена в виде гидроксипропилцеллюлозной капсулы.

III. Способы приготовления

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу приготовления продукта экструзии по настоящему изобретению. Способ включает стадию экструдирования подвергаемой экструзии смеси по настоящему изобретению посредством метода экструзии горячего расплава при температуре экструзионной головки или температуре на выходе из экструдера (при температуре экструзии горячего расплава) от 80°C до 135°C с получением продукта экструзии. В некоторых воплощениях температура экструзии горячего расплава составляет от 100°C до 130°C. В некоторых воплощениях температура экструзии горячего расплава составляет от 80°C до 130°C, от 80°C до 120°C, от 80°C до 110°C, от 80°C до 100°C, от 80°C до 90°C, от 90°C до 130°C, от 90°C до 120°C, от 90°C до 110°C, от 90°C до 100°C, от 100°C до 130°C, от 100°C до 120°C, от 100°C до 110°C, от 110°C до 130°C, от 110°C до 120°C или от 120°C до 130°C.

В некоторых воплощениях стадию экструдирования осуществляют с использованием двухшнекового устройства для экструзии горячего расплава. В некоторых воплощениях диаметр шнека в двухшнековом устройстве для экструзии

горячего расплава составляет от 8 мм до 50 мм, а скорость экструзии от 10 об/мин до 300 об/мин.

В некоторых воплощениях экструзию горячего расплава осуществляют с продолжительностью пребывания (т.е. периодом времени между моментом вхождения подвергаемой экструзии смеси в устройство для экструзии горячего расплава и моментом продавливания подвергаемой экструзии смеси в головку), составляющей меньше 30 мин, 25 мин, 20 мин, 15 мин или 10 мин. В некоторых воплощениях экструзию горячего расплава осуществляют с продолжительностью пребывания 15 мин.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает стадию охлаждения экструдированного продукта. В некоторых воплощениях способ дополнительно включает стадию дробления, раздавливания, измельчения или резания экструдированного продукта на гранулы, частицы или порошки. В некоторых воплощениях способ дополнительно включает стадию просеивания и сушки гранул, частиц или порошков экструдированного продукта.

В некоторых воплощениях приготовленный методом экструзии горячего расплава продукт после охлаждения раздавливают или режут на частицы или порошки. Приготовленные гранулы или порошок можно непосредственно внести в капсулы, чтобы получить капсулы, или можно упаковать в гранулы, чтобы получить гранулы. Приготовленные гранулы или порошки также можно смешать с другим фармацевтически приемлемым носителем и далее обработать с получением таблеток, капсул, гранул или сухих суспензий.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу приготовления фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Способ включает стадии обработки экструдированного продукта по настоящему изобретению с получением таблеток или капсул. В некоторых воплощениях стадия обработки включает подстадии смешивания гранул, частиц или порошка экструдированного продукта с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым носителем и обработку полученной смеси с получением таблеток, капсул, гранул или сухих смесей, предпочтительно таблеток или капсул.

В некоторых воплощениях фармацевтическую композицию по настоящему изобретению обрабатывают с получением таблеток или вносят в капсулы. В некоторых воплощениях фармацевтической композицией по настоящему изобретению заполняют гидроксипропилметилцеллюлозные капсулы.

В соответствии с конкретным воплощением настоящего изобретения способ приготовления фармацевтической композиции по настоящему изобретению включает приведенные ниже стадии.

1. Предварительная обработка активного фармацевтического ингредиента (АПИ) и эксципиентов: АПИ и эксципиенты, подлежащие использованию для исследования технологии приготовления композиций, следует раздавить, просеять и высушить традиционными технологическими способами для удаления комков, образовавшихся при хранении, и снижения содержания влаги в легко гигроскопичных эксципиентах, чтобы они соответствовали стандартам для дальнейшего приготовления;

2. Подготовка смеси: отвесить АПИ и эксципиенты для проведения экструзии горячего расплава в соответствии с соотношением ингредиентов в композиции и масштабом приготовления;

3. Смешивание: смешать АПИ и эксципиенты, прошедшие подготовку, традиционными технологическими способами с образованием подвергаемой экструзии смеси;

4. Экструзия горячего расплава: установить температуру экструзии для разных участков экструдера, соответственно; после предварительного нагревания до установленной температуры поддерживать эту температуру в течение от 15 мин до 30 мин, равномерно добавить подвергаемую экструзии смесь путем подачи вручную или подачи с использованием автоматического гравитационного подающего устройства, провести экструзию при предварительно установленной скорости экструзии; путем подведения температуры, скорости вращения шнеков и скорости подачи в разных участках цилиндра экструдера отрегулировать температуру экструзионной головки в диапазоне от 100°C до 130°C, поддерживать крутящий момент шнека в пределах стабильного диапазона, а экструдированный продукт (экструдат) в прозрачном состоянии; откорректировать скорость экструзии и скорость подачи, чтобы время удерживания вещества в цилиндре экструдера для горячего расплава регулировалось в пределах 30 мин;

5. Раздавливание экструдата: охлажденный экструдат раздавливают традиционными технологическими способами;

6. Основное смешивание: в соответствии с предписанным соотношением добавить другие носители/эксципиенты и смешать указанные выше вещества традиционными методами смешивания с образованием фармацевтической смеси;

7. Приготовление: осуществить с использованием фармацевтической смеси способ приготовления таблеток или капсул согласно соотношению для каждой рецептуры;

8. Упаковывание: упаковать таблетки или капсулы подходящим способом;

9. Хранение: хранить упакованные таблетки или капсулы лекарственного средства, которые содержат соединение формулы (I), при комнатной температуре (не выше 30°C).

IV. Способы лечения

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения стеатогепатита или связанного со стеатогепатитом состояния у субъекта. Способ включает стадию введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В некоторых воплощениях фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят перорально. В некоторых воплощениях фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят перорально в форме таблетки или капсулы. В некоторых воплощениях фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят два раза в сутки, один раз в сутки или один раз в двое суток.

Примеры связанных со стеатогепатитом состояний включают, но не ограничиваются этим, стеатоз, баллонную дистрофию клеток печени, фиброз и склероз.

После повторно проведенных экспериментальных исследований авторы изобретения неожиданно обнаружили, что фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может не только значительно повысить растворимость соединения формулы (I) *in vitro*, но также может соответствовать требованиям длительного хранения при комнатной температуре термически нестабильных соединений формулы (I).

Преимуществами фармацевтической композиции по настоящему изобретению являются следующие:

(1) фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может значительно повысить скорость растворения соединения формулы (I) и способствовать достижению времени поддержания сверхнасыщения, аналогичного существующей технологии;

(2) фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно хранить при комнатной температуре (не выше 30°C) в течение длительного периода времени без

использования холодильной техники.

Настоящее изобретение далее иллюстрируется приведенными ниже примерами, которые не следует истолковывать как ограничивающие. Содержания всех ссылок, патентов и опубликованных патентных заявок, приведенных во всем этом описании, а также фигуры и таблицы, включены в данное описание посредством ссылки.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Состав композиции

Таблица 1. Состав композиции для примера 1

Состав композиции (мг)	Номер композиции					
	A1	B1	C1	D1	E1	F1
Соединение формулы (I)	5	1	1	5	5	10
Коповидон Kollidon VA64	0	45	40	0	165	0
Коповидон Plasdone S-630	75	0	0	110	0	200
Полиэтиленгликоль 6000	0	3	1	4	3,5	0
Безводная лимонная кислота	0	0	0	0	1,5	0
Коллоидный диоксид кремния	0	1	0	1	0	0
Масса экструдата	80	50	42	120	175	210
Экципиенты	A1	B1	C1	D1	E1	F1
Фосфат кальция двухосновный	60	0	12	42	42	72
Маннит	136	39	35	116	116	379
Коллоидный диоксид кремния	1,5	0,5	0,4	1,5	1	5
Стеарилфумарат натрия	2,5	0,5	0,6	2,5	3	4
Общее количество эксципиентов	200	40	48	162	162	460
Количества	280	90	90	282	337	670

Способ

1. Предварительная обработка API и эксципиентов: API и эксципиенты, подлежащие использованию для исследования технологии приготовления композиций, следует раздавить, просеять и высушить традиционными технологическими способами для удаления комков, образовавшихся при хранении, и снижения содержания влаги в легко гигроскопичных эксципиентах, чтобы они соответствовали стандартам для

дальнейшего приготовления;

2. Подготовка смеси: отвесить АРІ и эксципиенты для проведения экструзии горячего расплава в соответствии с соотношением ингредиентов в композиции и масштабом приготовления;

3. Смешивание: смешать АРІ и эксципиенты, прошедшие подготовку, традиционными технологическими способами;

4. Экструзия горячего расплава: установить температуру экструзии для разных участков экструдера, соответственно; после предварительного нагревания до установленной температуры поддерживать эту температуру в течение от 15 мин до 30 мин, равномерно добавить смешанные АРІ и эксципиенты путем подачи вручную или подачи с использованием автоматического гравитационного подающего устройства, провести экструзию при предварительно установленной скорости экструзии; путем подведения температуры, скорости вращения шнеков и скорости подачи в разных участках цилиндра экструдера отрегулировать температуру экструзионной головки в диапазоне от 100°С до 130°С, поддерживать крутящий момент шнека в пределах стабильного диапазона, а экструдированное вещество в прозрачном состоянии; откорректировать скорость экструзии и скорость подачи, чтобы время удерживания вещества в цилиндре экструдера для горячего расплава регулировалось в пределах 30 мин;

5. Раздавливание экструдата: охлажденный экструдат раздавливают традиционными технологическими способами;

6. Основное смешивание: в соответствии с соотношением ингредиентов в композиции добавить дополнительные эксципиенты и смешать указанные выше вещества способами смешивания, традиционными для технологии приготовления;

7. Приготовление: выполнить прессование предписанных композиций А1, D1 и E1 с получением капсулообразных таблеток размером 13 мм x 6 мм (длина x ширина) и отрегулировать прочность таблеток в диапазоне от 70 Н (ньютон) до 130 Н. Композицию F1 подвергали прессованию с получением капсулообразных таблеток размером 17,2 мм x 8,1 мм (длина x ширина) и прочность таблеток регулировали в диапазоне от 90 Н до 160 Н. Общую смесь композиций В1 и С1 внести в капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы Vcaps plus № 4;

8. Упаковывание: внести таблетки композиций А1, D1, E1 и F1 и капсулы композиций В1 и С1 в этиленовые флаконы высокой плотности и герметично закрыть

алюминиевой пленкой;

9. Хранение: хранить таблетки или капсулы, содержащие соединение, представленное формулой (I), упакованными во флаконах, при комнатной температуре (не выше 30°C).

Пример 2

Состав композиции

Таблица 2. Состав композиции для примера 2

Состав (мг)	№ композиции					
	G1	H1	I1	J1	K1	L1
Соединение формулы (I)	5	5	5	5	5	5
Коповидон Kollidon VA64	165	82,5	165	150	82,5	82,5
Полиэтиленгликоль 6000	5	2,5	0	0	0	0
Полоксамер 188	0	0	5	20	5	0
Витамин E- полиэтиленгликольсукцинат (TPGS)	0	0	0	0	0	5
Масса экструдата	175	90	42	175	92,5	92,5

Способ приготовления

1. Предварительная обработка веществ API и эксципиентов: вещества API и эксципиенты, подлежащие использованию для исследования технологии приготовления композиций, раздавливают, просеивают и сушат традиционными технологическими способами для удаления комков, образовавшихся при хранении, и снижения содержания воды в гигроскопичных веществах-эксципиентах, чтобы они соответствовали стандартам для дальнейшего приготовления;

2. Подготовка смеси: вещества API и эксципиенты для проведения экструзии горячего расплава отweighивают в соответствии с соотношением ингредиентов в композиции и масштабом приготовления;

3. Смешивание: API и эксципиенты равномерно смешивали традиционными технологическими способами;

4. Экструзия горячего расплава: установление температуры экструзии для разных участков экструдера. После предварительного нагревания до установленной температуры поддерживать эту температуру в течение от 15 мин до 30 мин, добавить

равномерно смешанные АРІ и эксципиенты путем подачи вручную или равномерной подачи с использованием автоматического гравитационного подающего устройства и провести экструзию при предварительно установленной скорости экструзии. Путем подведения температуры в разных участках цилиндра экструдера, скорости вращения шнеков и скорости подачи отрегулировать температуру экструзионной головки в диапазоне от 100°C до 130°C, поддерживать крутящий момент шнека в стабильном диапазоне, а экструдированное вещество в прозрачном состоянии. Корректировать скорость экструзии и скорость подачи, чтобы контролировать продолжительность пребывания веществ в цилиндре экструдера для горячего расплава в пределах 30 мин;

5. Раздавливание экструдата: раздавливание охлажденного экструдата традиционными технологическими способами и пропускание через сито с размером ячеек 40 меш.

Пример сравнения 1

Готовили в соответствии с композицией а2, состав которой показан в Таблице 2, и приведенным далее способом приготовления.

Таблица 3. Состав композиции для примера сравнения 1

Состав композиции (мг)	а2
Гранулирование	/
Соединение формулы (I)	5
Бета-циклодекстрин	99
Безводная лимонная кислота	0,5
Коллоидный диоксид кремния	0,5
Общая масса влажного гранулята	105
Эксципиенты	/
Фосфат кальция двухосновный	45
Маннит	126
Коллоидный диоксид кремния	1,5
Стеарилфумарат натрия	2,5
Общее количество эксципиентов	175
Количество	280

Способ приготовления

1. Предварительная обработка API и эксципиентов: API и эксципиенты, подлежащие использованию для исследования технологии приготовления композиций, следует раздавить, просеять и высушить традиционными технологическими способами для удаления комков, образовавшихся при хранении, и снижения содержания влаги в легко гигроскопичных эксципиентах, чтобы они соответствовали стандартам для дальнейшего приготовления;

2. Подготовка смеси: отвесить API и эксципиенты для проведения гранулирования влажным способом в соответствии с соотношением ингредиентов в композиции и масштабом приготовления;

3. Смешивание: смешать API и эксципиенты, прошедшие подготовку, традиционными технологическими способами;

4. Влажное гранулирование: использовать воду в качестве связующего вещества, равномерно добавить ее в смесь API и эксципиентов для гранулирования, пропустить через сито из нержавеющей стали с размером ячеек 24 меш для гранулирования, взять влажные гранулы после гранулирования и высушить их в сушильном шкафу с поддувом воздуха при 65°C, пока содержание влаги не станет меньше 3% (быстрое определение влаги по уменьшению массы под действием инфракрасного излучения при 105°C);

5. Гранулирование: выполнить гранулирование высушенных гранул путем пропускания их через сито из нержавеющей стали с размером ячеек 24 меш;

6. Основное смешивание: в соответствии с соотношением ингредиентов в композиции добавить другие эксципиенты и смешать указанные выше вещества способами смешивания, традиционными для технологии приготовления;

7. Приготовление: выполнить прессование гранул после основного смешивания с получением капсулообразных таблеток размером 13 мм x 6 мм (длина x ширина) и отрегулировать прочность таблеток в диапазоне от 70 Н до 130 Н;

8. Упаковывание: поместить таблетки композиции a2 в этиленовый флакон высокой плотности и герметично закрыть алюминиевой пленкой;

9. Хранение: хранить таблетки, содержащие соединение, представленное формулой (I), упакованными во флаконах при комнатной температуре (не выше 30°C).

Пример сравнения 2

Состав композиции

Таблица 4. Состав композиции для примера сравнения 2

Состав композиции (мг)	Номер композиции
------------------------	------------------

	b2	c2
Соединение формулы (I)	5	5
Сополимер полиэтилен-капролактam-поливинилацетат-полиэтиленгликоль Soluplus	110	0
Коповидон Kollidon VA64	0	55
Полиэтиленгликоль 6000	0	1,5
Безводная лимонная кислота	0,5	0,5
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0
Экструдат	116	62
Экципиенты	b2	c2
Безводный гидрофосфат кальция	24	0
Маннит	136	29
Коллоидный диоксид кремния	1,5	0,5
Стеарилфумарат натрия	2,5	0,5
Общее количество эксципиентов	164	30
Общие количества	280	92

Способ приготовления

1. Предварительная обработка API и эксципиентов: API и эксципиенты, подлежащие использованию для исследования технологии приготовления композиций, следует раздавить, просеять и высушить традиционными технологическими способами для удаления комков, образовавшихся при хранении, и снижения содержания влаги в легко гигроскопичных эксципиентах, чтобы они соответствовали стандартам для дальнейшего приготовления;

2. Подготовка смеси: отвесить API и эксципиенты для проведения гранулирования влажным способом в соответствии с соотношением ингредиентов в композиции и масштабом приготовления;

3. Смешивание: смешать API и эксципиенты, прошедшие подготовку, традиционными технологическими способами;

4. Экструзия горячего расплава: установить температуру экструзии в соответствии с разными участками экструдера; после предварительного нагревания до установленной температуры поддерживать эту температуру в течение от 15 мин до 30

мин, равномерно добавить смешанные API и эксципиенты путем подачи вручную или подачи с использованием автоматического гравитационного подающего устройства, провести экструзию при предварительно установленной скорости экструзии; путем подведения температуры, скорости вращения шнеков и скорости подачи в разных участках цилиндра экструдера отрегулировать температуру экструзионной головки в диапазоне от 100°C до 130°C, поддерживать крутящий момент шнека в пределах стабильного диапазона, а вещество после экструзии в прозрачном состоянии; откорректировать скорость экструзии и скорость подачи, чтобы время удерживания вещества в цилиндре экструдера для горячего расплава регулировалось в пределах 30 мин;

5. Раздавливание экструдата: охлажденный экструдат раздавливают традиционными технологическими способами;

6. Общее смешивание: в соответствии с соотношением ингредиентов в композиции добавить дополнительные эксципиенты и смешать указанные выше вещества способами смешивания, традиционными для технологии приготовления;

7. Приготовление: композицию b2 подвергали прессованию с получением капсулообразных таблеток размером 13 мм x 6 мм (длина x ширина) и прочность таблеток регулировали в диапазоне от 70 Н до 130 Н; общую смесь композиции c2 вносили в капсулы из гидроксипропилцеллюлозы VcapsPlus 4-го типа;

8. Упаковывание: внести таблетки композиции b2 и капсулы композиции c2 в этиленовые флаконы высокой плотности и герметично закрыть алюминиевой пленкой;

9. Хранение: хранить упакованные во флакон таблетки или капсулы, содержащие соединения, показанные формулой (I), при комнатной температуре (не выше 30°C).

Пример сравнения 3

Композицию готовят в соответствии композицией E1 (состав которой показан ниже в Таблице 5) из примера 1 в Китайской заявке на патент 202010105909.9 и приведенным ниже способом приготовления.

Таблица 5. Состав композиции для примера сравнения 3

Состав композиции (мг)	d2
Соединение формулы (I)	5
Полиэтиленгликоль 1000	300
Полиэтиленгликоль 6000	100
Полоксамер 188	90

Безводная лимонная кислота	5
Масса содержимого	500
Тип заполняемой желатиновой капсулы	№ 1

Способ приготовления

1. Приготовление холостого образца: при 65°C последовательно добавляли полиэтиленгликоль 1000, полиэтиленгликоль 4000, полиэтиленгликоль 6000, полоксамер 188 и безводную лимонную кислоту и перемешивали до полного расплавления;

2. Устранение образования пузырей: выдерживание до полного исчезновения пузырьков;

3. Добавление соединений, показанных формулой (I): при перемешивании добавить лекарственную субстанцию соединений, показанных формулой (I), и перемешивание продолжить до полного ее расплавления в холостом образце;

4. Заполнение капсулы: перенести подготовленное расплавленное содержимое в предварительно нагретый герметизируемый цилиндр машины для заполнения капсул, включить функцию перемешивания, внести расплавленное содержимое в твердую желатиновую капсулу с предварительно заданными параметрами заполнения (отрегулировать разницу в среднем объеме наполнения $\leq 2,5\%$, разницу в объеме заполнения одной капсулы $\leq 5,0\%$) и накрыть капсулу колпачком;

5. Охлаждение: оставить стоять горизонтально при комнатной температуре для быстрого охлаждения и отверждения содержимого;

6. Упаковывание: капсулу помещают в этиленовый флакон высокой плотности и герметично закрывают алюминиевой пленкой;

7. Хранение: хранить упакованные во флакон капсулы, содержащие соединение формулы (I), при 2-8°C.

Пример сравнения 4

Композицию готовили в соответствии с композициями e2 и f2, составы которых показаны в Таблице 6, и приведенным ниже способом приготовления.

Таблица 6. Состав композиции для примера сравнения 4

Состав композиции (мг)	Номер композиции	
	e2	f2

Соединение формулы (I)	5,0	5,0
Коповидон Kollidon VA64	62,7	41,25
Полиэтиленгликоль 6000	1,9	1,25
Масса экструдата	69,6	47,5

Способ приготовления

1. Предварительная обработка API и эксципиентов: API и эксципиенты, подлежащие использованию для исследования технологии приготовления композиций, раздавливают, просеивают и сушат традиционными технологическими способами для удаления комков, образовавшихся при хранении, и снижения содержания воды в гигроскопичных эксципиентах, чтобы они соответствовали стандартам для дальнейшего приготовления;

2. Подготовка смеси: API и эксципиенты для проведения экструзии горячего расплава отweighивают в соответствии с соотношением ингредиентов в композиции и масштабом приготовления;

3. Смешивание: API и эксципиенты равномерно смешивали традиционными технологическими способами;

4. Экструзия горячего расплава: установление температуры экструзии для разных участков экструдера; после предварительного нагревания до установленной температуры поддерживать эту температуру в течение от 15 мин до 30 мин, добавить равномерно смешанные API и эксципиенты путем подачи вручную или подачи с использованием автоматического гравитационного подающего устройства и провести экструзию при предварительно установленной скорости экструзии; путем подведения температуры в разных участках цилиндра экструдера, скорости вращения шнеков и скорости подачи температуру экструзионной головки регулируют в диапазоне от 100°C до 130°C, поддерживают крутящий момент шнека в стабильном диапазоне, а экструдированное вещество в прозрачном состоянии; откорректировать скорость экструзии и скорость подачи, чтобы контролировать продолжительность пребывания веществ в цилиндре экструдера для горячего расплава в пределах 30 мин;

5. Раздавливание экструдата: раздавливание охлажденного экструдата традиционными технологическими способами и пропускание через сито с размером ячеек 40 меш.

Пример сравнения 5

Композицию готовили в соответствии с предписанной композицией g2, состав которой показан в Таблице 7, и приведенным ниже способом приготовления.

Таблица 7. Состав композиции для примера сравнения 5

Состав композиции (мг)	g2
Соединение, представленное формулой (I)	5
Коповидон Kollidon VA64	165
Маннит	150
Всего	320

Способ приготовления

1. Предварительная обработка API и эксципиентов: API и эксципиенты, подлежащие использованию для исследования технологии приготовления композиций, раздавливают, просеивают и сушат традиционными технологическими способами для удаления комков, образовавшихся при хранении, и снижения содержания влаги в гигроскопичных эксципиентах, чтобы они соответствовали стандартам для дальнейшего приготовления;

2. Подготовка смеси: взвешивание API и эксципиентов для проведения сухого гранулирования в соответствии с соотношением ингредиентов в композиции и масштабом приготовления;

3. Смешивание: равномерное смешивание API и эксципиентов с окончательно обработанными ингредиентами традиционными технологическими способами;

4. Сухое гранулирование: равномерно смешанные API и эксципиенты раскатать под давлением 5,0 МПа и настрогать на тонкие куски;

5. Сортировка: выполнить сортировку путем просеивания с использованием сита из нержавеющей стали с размером ячеек 24 меш;

6. Упаковывание: произвести упаковывание гранул, приготовленных согласно композиции e2, в двойные полоски из алюминия в соответствии с дозировкой и выполнить герметизацию;

7. Консервация: упакованные таблетки на основе соединения, представленного формулой (I), хранят при комнатной температуре (не выше 30°C).

Пример эффективного действия 1

Взять гранулы, приготовленные путем измельчения после проведения экструзии горячего расплава в соответствии с композициями A1-F1 из примера 1, измельчить

гранулы после проведения влажного гранулирования и сушки в соответствии с композицией a2 из примера сравнения 1, измельчить гранулы, приготовленные путем измельчения после проведения экструзии горячего расплава в соответствии с композициями b2 и c2 из примера сравнения 2, приготовить капсулы в соответствии с композицией d2 из примера сравнения 3 и сравнить кривые растворения в воде для каждого из 6 образцов.

Условия растворения: взять 900 мл дегазированной воды при $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ в качестве среды для растворения и выполнить метод с использованием лопастной мешалки при 50 об/мин. Гранулы непосредственно и точно взвешивают и затем помещают в барабан центрифуги для загрузки, и капсулы, приготовленные в соответствии с композицией d2 из примера сравнения 3, помещают в барабан центрифуги для загрузки. Отобрать образцы в моменты времени 10, 20, 30, 45, 60, 90 и 120 мин, соответственно. Взять последующий фильтрат и разбавить его 75%-ным водным раствором ацетонитрила в равных долях. Определить концентрацию соединения, представленного формулой (I), посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC). Рассчитать процент кумулятивного растворения соединения, представленного формулой (I), в разные моменты времени.

Условия HPLC анализа: выбрать хроматографическую колонку, упакованную силикагелем, связанным с октадецилсиланом (Welch Ultimate® XB-C18, 4,6 x 150 мм, 5 мкм, или эквивалентную хроматографическую колонку) и смесь 0,05%-ного водного раствора трифторуксусной кислоты и ацетонитрила (30:70) в качестве подвижной фазы, скорость потока 1,0 мл/мин, температуру колонки 30°C , длину волны для детекции 230 нм. Ввести точно 20 мкл референсного раствора и тестируемый раствор (50 мкл с 1 мг композиции B1 и C1 и 10 мкл с 10 мг композиции F1) в колонку, соответственно, выполнить регистрацию хроматограмм и рассчитать растворение каждой капсулы из расчета на площадь пика методом с использованием внешнего стандарта.

Результаты

I. Как показано в Таблице 8 и на ФИГ. 1, при использовании технологии приготовления композиций с указанным содержанием для каждого воплощения по настоящему изобретению, в случае соединений, представленных формулой (I), можно достичь результатов максимального растворения $> 85\%$, что аналогично результатам для полутвердой капсулы из Китайской заявки на патент 202010105909.9 (ср. результаты для композиции d2 из примера сравнения 3 в Таблице 9 и на ФИГ. 2).

II. β -Циклодекстрин представляет собой общеизвестный солюбилизирующий эксципиент, и обычно растворение слаборастворимых лекарственных средств может быть улучшено до определенной степени после гранулирования влажным способом. Однако, экспериментальные результаты, с использованием композиции a2 из примера 1, показали, что растворимость соединений, представленных формулой (I), оказалась меньше 1% при более высоком соотношении (1:19,8) дозировки β -циклодекстрина. Это указывает на то, что произвольное применение общеизвестных солюбилизирующих средств необязательно улучшает растворение соединений, представленных формулой (I).

III. В случае композиции b2 из примера сравнения 2 смешивали привитой сополимер полиэтилен-капролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль Soluplus, популярный эксципиент для солюбилизации при проведении экструзии горячего расплава, с соединением, представленным формулой (I), в соотношении 22:1 и проводили экструзию горячего расплава, и результаты показали растворимость меньше 1%. Это позволяет предположить, что произвольный выбор эксципиента для солюбилизации при проведении экструзии горячего расплава необязательно оказывает влияние на солюбилизацию соединений, представленных формулой (I).

IV. В случае композиции b2 из примера сравнения 2 экструзия горячего расплава коповидона Kollidon VA64 и соединения, представленного формулой (I), в соотношении 1:11 приводила к достижению максимальной растворимости 57,9% через 2 часа, что составляло меньше 85%. Можно видеть, что соотношение разных эксципиентов, необходимое для достижения солюбилизации, также является разным.

Вывод

Простые способы солюбилизации, такие как солюбилизация с использованием β -циклодекстрина, не подходят для повышения растворимости соединений, представленных формулой (I); простая технология с применением экструзии горячего расплава без экранирующих веществ, таких как сополимер полиэтилен-капролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль Soluplus, не подходит для повышения растворимости соединений, представленных формулой (I); простой выбор эксципиентов с высоким соотношением компонентов, таких как коповидон Kollidon VA64, с соотношением 1:11 для соединений, представленных формулой (I), не является идеальным. Следовательно, только путем выбора конкретных солюбилизирующих веществ и поддержания разумного соотношения можно в удовлетворительной степени

солюбилизовать соединения, представленные формулой (I).

Таблица 8. Результаты по растворению в воде образцов композиций из примера 1 (n = 6)

Время, мин	Степень растворения (среднее значение \pm SD, %)					
	A1	B1	C1	D1	E1	F1
10	79,1 \pm 6,6	41,9 \pm 5,6	68,0 \pm 8,8	92,3 \pm 1,9	98,8 \pm 2,1	70,0 \pm 14,7
20	87,2 \pm 2,3	81,8 \pm 10,2	73,6 \pm 10,5	84,1 \pm 3,9	98,1 \pm 1,8	78,7 \pm 7,1
30	89,5 \pm 2,0	87,0 \pm 1,7	85,6 \pm 13,7	82,8 \pm 4,6	95,6 \pm 4,5	84,7 \pm 2,7
45	79,0 \pm 6,2	86,1 \pm 6,8	83,6 \pm 17,3	84,0 \pm 8,7	97,6 \pm 1,9	86,9 \pm 4,5
60	77,0 \pm 4,5	80,2 \pm 15,8	68,2 \pm 16,2	83,5 \pm 4,1	102,6 \pm 9,4	87,5 \pm 5,1
90	76,9 \pm 10,6	65,9 \pm 13,4	54,2 \pm 15,1	80,1 \pm 4,0	98,1 \pm 2,8	86,8 \pm 7,2
120	75,8 \pm 11,6	57,6 \pm 8,4	46,7 \pm 22,7	84,1 \pm 2,4	96,3 \pm 2,6	84,5 \pm 5,5

SD означает «стандартное отклонение».

Таблица 9. Результаты по растворению в воде образцов композиций из примеров сравнения

Время, мин	Степень растворения (среднее значение \pm SD, %)			
	a2	b2	c2	d2
10	<1,0	9,2 \pm 2,0	52,2 \pm 2,5	1,6 \pm 0,4
20	<1,0	28,6 \pm 5,8	51,6 \pm 2,8	2,6 \pm 0,3
30	<1,0	27,0 \pm 4,6	52,9 \pm 5,5	3,4 \pm 0,8
45	<1,0	27,5 \pm 4,4	57,9 \pm 4,9	3,9 \pm 0,8
60	<1,0	28,2 \pm 4,1	53,2 \pm 5,4	2,6 \pm 0,6
90	<1,0	28,7 \pm 4,2	56,9 \pm 5,5	4,8 \pm 0,9
120	<1,0	28,9 \pm 3,9	55,9 \pm 10,2	5,0 \pm 0,6

Пример эффективного действия 2

Значение pH пищеварительного сока в желудочно-кишечном тракте человека является повышенным. Поддержание высокой степени сверхнасыщения после перорального приема является необходимым условием всасывания нерастворимых лекарственных средств в системный кровоток для проявления их эффективности. В этом примере использовали простую схему теста на растворение *in vitro* (тест на растворение

2 ч + 4 ч), чтобы объяснить причины выбора соотношения ингредиентов в композиции и способа приготовления по настоящему изобретению.

Взять гранулы, приготовленные методом экструзии горячего расплава в соответствии с композициями G1-L1 из примера 2, гранулы, приготовленные методом экструзии горячего расплава в соответствии с композициями g2-f2 из примера сравнения 4, и гранулы, приготовленные методом сухого гранулирования в соответствии с композицией g2 из примера сравнения 5, и исследовать изменение pH и время поддержания сверхнасыщения в жидкости, имитирующей пищеварительный сок человека.

Условия растворения приведены ниже: сначала использовали 750 мл дегазированного раствора соляной кислоты с pH 2,0 при $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ в качестве среды для растворения и растворение проводили при перемешивании при 50 об/мин методом с использованием лопастной мешалки в течение 2 часов, затем добавляли 250 мл дегазированного 200 мМ фосфатного буферного раствора с pH 6,8 и продолжали растворение при перемешивании при 50 об/мин методом с использованием лопастной мешалки в течение 4 часов. Частицы непосредственно и точно взвешивают и затем помещают в, отбирают образцы в моменты времени 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 210, 240 и 360 мин после помещения в, и последующий фильтрат разбавляют 75%-ным водным раствором ацетонитрила в равной пропорции, концентрацию соединения, представленного формулой (I), определяют посредством HPLC и рассчитывают содержание соединения формулы (I) в разные моменты времени.

Условия определения с применением HPLC были такими же, как и в примере эффективного действия 1.

Результаты

I. Как показано в Таблице 10 и на ФИГ. 3, в случае соединения, представленного формулой (I), можно достигать наивысшей степени растворения, составляющей >60%, и поддерживать степень растворения >30% через 6 ч.

II. Если долю коповидона снижают до уровня ниже 15 частей, как например, в случае композиций e2 и f2 из примера сравнения 4, когда доля коповидона снижена до уровня 12,54 части и 8,25 части, соответственно, то наивысшая степень растворения составляет только 46,1% и 7,1%, и степень растворения через 6 ч составляет только 19,4% и 4,4%. Это указывает на то, что коэффициент коповидона напрямую связан с эффектом солюбилизации, и когда дозировка составляет меньше 15 частей, трудно поддерживать

концентрацию сверхнасыщения в более высокой степени.

III. В случае композиции g2 из примера сравнения 5 количество коповидона составляет 33 части, но поскольку вместо экструзии горячего расплава применяют способ сухого гранулирования, то результаты показывают, что степень растворения через 6 часов составляет меньше 1%. Это указывает на то, что эффект солубилизации для соединения, представленного формулой (I), может быть достигнут только после проведения экструзии горячего расплава, и что способ приготовления очень важен для реализации влияния состава.

Вывод

Результаты примера 2 снова показывают, что только путем выбора конкретной доли коповидона и конкретного способа приготовления путем экструзии горячего расплава можно достичь более высокой степени растворения и более продолжительного времени поддержания сверхнасыщения.

Таблица 10. Результаты по растворению образцов композиций из примера эффективного действия 2 (n = 6)

Время, мин	Степень растворения (среднее значение \pm SD, %)					
	G1	H1	I1	J1	K1	L1
15	44,7 \pm 12,4	35,8 \pm 11,5	80,7 \pm 3,1	75,7 \pm 6,5	56,8 \pm 15,2	38,5 \pm 12,1
30	77,6 \pm 6,7	62,0 \pm 11,4	88,1 \pm 2,9	79,9 \pm 9,9	79,4 \pm 6,3	57,5 \pm 9,8
45	81,7 \pm 5,3	61,5 \pm 13,7	88,8 \pm 4,4	78,2 \pm 14,6	78,8 \pm 6,0	59,5 \pm 11,3
60	80,5 \pm 5,7	58,9 \pm 16,7	89,4 \pm 5,2	78,4 \pm 14,8	75,6 \pm 6,7	59,8 \pm 11,8
90	74,4 \pm 6,4	49,1 \pm 4,3	83,9 \pm 1,7	68,8 \pm 21,3	68,7 \pm 7,5	58,6 \pm 13,8
120	72,0 \pm 8,2	50,1 \pm 4,0	82,4 \pm 2,2	71,3 \pm 10,5	51,5 \pm 17,3	57,0 \pm 8,4
180	60,3 \pm 5,5	42,0 \pm 4,2	80,1 \pm 2,8	68,6 \pm 13,1	56,2 \pm 5,4	66,6 \pm 9,3
210	57,2 \pm 5,2	40,3 \pm 5,6	80,0 \pm 3,0	66,1 \pm 15,5	52,2 \pm 3,8	65,0 \pm 10,6
240	45,3 \pm 5,7	35,3 \pm 2,6	77,3 \pm 4,3	61,5 \pm 18,6	40,8 \pm 17,8	57,7 \pm 10,9
360	31,8 \pm 7,6	32,5 \pm 2,6	66,9 \pm 2,3	52,2 \pm 20,9	31,2 \pm 7,9	50,8 \pm 11,4

Таблица 11. Результаты по растворению в воде образцов композиций из примеров сравнения 4-5 (n = 6)

Время, мин	Степень растворения (среднее значение \pm SD, %)		
	e2	f2	g2

15	46,1±3,2	3,1±1,1	<1,0
30	40,1±7,9	6,9±3,0	<1,0
45	43,1±11,3	7,1±3,1	<1,0
60	45,4±9,6	6,0±2,2	<1,0
90	32,4±13,9	4,6±1,5	<1,0
120	22,0±14,6	3,9±1,3	<1,0
180	36,6±8,8	4,0±2,0	<1,0
210	33,2±11,0	4,7±2,0	<1,0
240	27,2±12,4	4,3±1,7	<1,0
360	19,4±10,3	4,4±1,5	<1,0

Пример эффективного действия 3

Взять капсулы, приготовленные в соответствии с композицией В1 из примера 1, и таблетки, приготовленные в соответствии с композицией Е1, соответственно, поместить их в полиэтиленовые флаконы высокой плотности, герметично закрыть алюминиевой пленкой и затем поместить их на $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ при относительной влажности $65\% \pm 5\%$ для проведения ускоренного тестирования. Взять капсулы, приготовленные в соответствии с композицией d2 из примера сравнения 3, поместить их в полиэтиленовый флакон высокой плотности, герметично закрыть алюминиевой пленкой и затем поместить их на $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ при относительной влажности $60\% \pm 10\%$ для проведения ускоренного тестирования. Сопутствующие вещества определяли в случае капсул из группы В1, таблеток из группы Е1 и капсул из группы d2 в момент времени 1 месяц с начала ускоренного тестирования.

Определение содержания сопутствующих веществ: используя колонку, упакованную силикагелем, связанным с октадецилсиланом (ACE UltraCore 2.5 Super C18 (4,6 x150 мм) или эквивалентную), и 10 мМ водный раствор дигидрофосфата калия в качестве подвижной фазы А и ацетонитрил в качестве подвижной фазы В, выполнить градиентное элюирование согласно Таблице 12 (объемной доле); скорость потока: 1,0 мл/мин, длина волны для детекции: 278 нм, температура колонки: 45°C .

Таблица 12

Время (мин)	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
-------------	-------------------------	-------------------------

0,00	80	20
0,50	80	20
8,00	45	55
15,00	45	55
25,00	30	70
50,00	15	85
50,10	80	20
55,00	80	20

Взять соответствующее количество соединений, показанных формулой (I), и референсных примесных веществ, добавить ацетонитрил для растворения и разбавить, чтобы приготовить раствор, содержащий 0,5 мг соединений и 0,001 мг примесей в одном мл, в качестве раствора для тестирования пригодности данной системы. Ввести точно 50 мкл в жидкостной хроматограф и выполнить регистрацию хроматограммы. Разрешение между пиками от известных примесей и соседними пиками не должно быть меньше 1,5. Взять 10 капсул, точно взвесить, высыпать содержимое в мерную колбу емкостью 100 мл, несколько раз окатить внутреннюю стенку капсулы ацетонитрилом и промывную жидкость объединить с содержимым в мерной колбе (в случае таблеток взять 10 таблеток, точно взвесить, измельчить с получением тонкоизмельченного порошка, точно взвесить необходимое количество порошка из таблеток), растворить в ацетонитриле и приготовить раствор, содержащий 0,5 мг соединения, представленного формулой (I), в одном мл, в качестве раствора; точно отмерить 50 мкл тестируемого раствора, ввести в жидкостной хроматограф и выполнить регистрацию хроматограммы. Рассчитать суммарное количество примесей и всех примесей в капсулах (или таблетках), содержащих соединение, которое показано формулой (I), методом нормализации площадей пиков.

Результаты

I. Как показано в Таблице 13, в случае примера 1, капсулы и таблетки, приготовленные в соответствии с композициями В1 и Е1, подвергали ускоренному исследованию при $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $65\% \pm 5\%$ в течение 1 месяца, и результаты определения содержания сопутствующих веществ показали, что не было обнаружено никакого значительного изменения в содержании всех известных индивидуальных примесей, неизвестных индивидуальных примесей и в общем

содержании примесей в случае соединений, представленных формулой (I), в частности, суммарное количество GLC02-Z6 и GLC02-Z7 повышалось только на 0,02% и 0,04%, соответственно. Что касается производственной партии, как показано в Таблице 14, в случае примера 1, то капсулы и таблетки, приготовленные в соответствии с композициями В1 и Е1, подвергали ускоренному исследованию при $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $65\% \pm 5\%$ в течение 6 месяцев, и результаты определения содержания сопутствующих веществ показали, что не было обнаружено никакого значительного изменения в содержании всех известных индивидуальных примесей, неизвестных индивидуальных примесей и в общем содержании примесей в случае соединений, представленных формулой (I).

II. Как показано в Таблице 13, в случае примера сравнения 3, после того, как капсулы, приготовленные в соответствии с композицией d2, подвергали ускоренному исследованию стабильности при $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $60\% \pm 10\%$ в течение 1 месяца, результаты определения содержания сопутствующих веществ показали, что суммарное количество GLC02-Z6 и GLC02-Z7 увеличивалось на 1,32%, общее содержание примесей увеличивалось на 1,14%, и содержание сопутствующих веществ изменялось значительно. Что касается производственной партии, как показано в Таблице 14, то в случае примера сравнения 3, после того, как капсулы, приготовленные в соответствии с композицией d2, подвергали ускоренному исследованию стабильности при $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $60\% \pm 10\%$ в течение 3 месяцев, результаты определения содержания сопутствующих веществ показали, что суммарное количество GLC02-Z6 и GLC02-Z7 увеличивалось на 2,69%, общее содержание примесей увеличивалось на 2,0%, и содержание сопутствующих веществ изменялось значительно.

Таблица 13. Влияние условий ускоренного изучения стабильности на содержание сопутствующих веществ в готовой лекарственной форме

Примеси	Сопутствующие вещества (%)					
	Пример 1 Капсулы с композицией В1		Пример 1 Таблетка с композицией Е1		Пример сравнения 3 Капсулы с композицией d2	
	0 месяцев	Через 1 месяц с начала ускоренного изучения	0 месяцев	Через 1 месяц с начала ускоренного изучения	0 месяцев	Через 1 месяц с начала ускоренного изучения

ASC41-SM1	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	0,04	0,04
ASC41-SM2	Не обнаруж.	0,02	Не обнаруж.	0,02	Не обнаруж.	Не обнаруж.
ASC41-A	0,16	0,15	0,18	0,18	0,06	0,06
GLC02-Z2	Не обнаруж.	Не обнаруж.	0,04	0,03	0,02	0,08
GLC02-Z3	0,03	0,02	0,03	Не обнаруж.	0,08	Не обнаруж.
GLC02-Z4	Не обнаруж.					
GLC02-Z11	0,03	0,03	0,03	0,03	0,06	0,05
Сумма GLC02-Z6 и GLC02-Z7	0,07	0,09	0,10	0,14	0,08	1,4
Наибольшая одиночная неизвестная примесь	0,21	0,21	0,21	0,24	0,10	0,14
Общие примеси	1,00	1,02	1,30	1,34	0,66	1,8

Таблица 14. Влияние разных условий ускоренного изучения стабильности на содержание сопутствующих веществ в композиции, использованной для производственной партии

Название примеси	Сопутствующие вещества (%)														
	Пример 1 Капсулы с композицией В1 (производственная партия)					Пример 1 Таблетки с композицией Е1 (производственная партия)					Пример сравнения 3 Капсула с композицией d2 (производственная партия)				
	0 месяцев	Через 1 месяца с начала ускорен. изучения	Через 2 месяца с начала ускорен. изучения	Через 3 месяца с начала ускорен. изучения	Через 6 месяцев с начала ускорен. изучения	0 месяцев	Через 1 месяца с начала ускорен. изучения	Через 2 месяца с начала ускорен. изучения	Через 3 месяца с начала ускорен. изучения	Через 6 месяцев с начала ускорен. изучения	0 месяцев	Через 0,5 месяца с начала ускорен. изучения	Через 1 месяца с начала ускорен. изучения	Через 1,5 месяца с начала ускорен. изучения	Через 3 месяца с начала ускорен. изучения
ASC41-SM1	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	0,006%	0,006%	0,006%	0,006%	0,006%
ASC41-SM2	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.
ASC41-A	0,15%	0,22%	0,16%	0,08%	0,13%	0,15%	0,21%	0,16%	0,07%	0,13%	0,02%	0,02%	0,03%	0,03%	0,02%
GLC02-Z2	0,08%	0,09%	0,08%	0,07%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,07%	0,09%	Не обнаруж.	0,03%	0,05%	0,07%	0,14%
GLC02-Z3	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	1,10%	0,21%	0,03%	Не обнаруж.	Не обнаруж.
GLC02-Z4	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.
GLC02-Z11	0,04%	0,05%	0,02%	0,03%	0,04%	0,01%	0,02%	0,02%	0,01%	0,02%	0,03%	0,05%	0,07%	0,07%	0,08%

Сумма GLC02- Z6 и GLC02- Z7	Не обнаруж.	Не обнаруж.	0,05%	0,04%	Не обнаруж.	Не обнаруж.	Не обнаруж.	0,04%	0,03%	Не обнаруж.	0,11%	0,52%	0,95%	1,40%	2,80%
Другая самая большая одинач. неизв. примесь	0,02%	Не обнаруж.	0,02%	0,04%	0,06%	0,01%	Не обнаруж.	0,02%	0,03%	0,07%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,10%
Общие примеси	0,28%	0,35%	0,32%	0,29%	0,32%	0,26%	0,32%	0,32%	0,21%	0,31%	1,70%	1,20%	1,60%	2,10%	3,70%

Вывод

Результаты ускоренного изучения показали, что капсулы или таблетки с соединениями, представленными формулой (I), приготовленные в соответствии с композицией из примера 1, имели хорошие результаты после проведения ускоренного исследования стабильности в течение 6 месяцев при температуре $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $65\% \pm 5\%$, и это указывает на то, что имеется перспектива длительного хранения при комнатной температуре.

Результаты предварительного ускоренного исследования стабильности, проводимого в течение 3 месяцев в условиях температуры $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $60\% \pm 10\%$, показали, что в случае полутвердой капсулы с соединением, представленным формулой (I), приготовленной в соответствии с композицией из примера сравнения 3, содержание сопутствующих веществ, особенно суммарное количество GLC02-Z6 и GLC02-Z7, изменялось значительно, и это указывало на то, что данная композиция подходила только для длительного применения при $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$, но не подходила для длительного хранения при комнатной температуре.

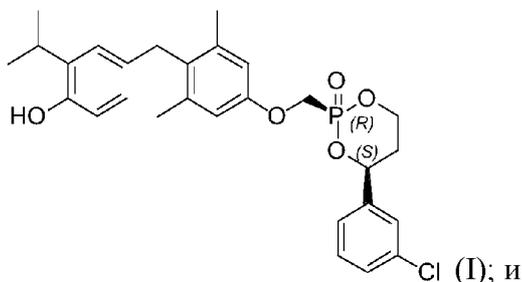
Хотя выше описаны различные воплощения, следует понимать, что такие описания представлены только в качестве примера и не являются ограничивающими. Таким образом, широта и объем рассматриваемых композиций и способов не должны быть ограничены каким-либо из описанных выше типичных воплощений, но должны быть определены только в соответствии со следующими далее пунктами формулы изобретения и их эквивалентами.

Приведенное выше описание предназначено для обучения специалиста средней квалификации в данной области техники практическому применению настоящего изобретения, и не подразумевает подробного описания всех тех очевидных его модификаций и вариантов, которые будут понятны квалифицированному работнику после прочтения данного описания. Однако подразумевается, что все такие очевидные модификации и варианты включены в объем настоящего изобретения, который определен приведенной далее формулой изобретения. Подразумевается, что формула изобретения охватывает компоненты и стадии в любой последовательности, которая эффективна для достижения поставленных в ней задач, если контекст явно не указывает на противоположное.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая следующие компоненты в массовых долях:

(а) 1 часть соединения формулы (I)



(б) 15-45 частей коповидона с температурой стеклования от 90°C до 130°C, где компоненты (а) и (б) смешаны и подвергнуты экструзии горячего расплава.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где компоненты (а) и (б) смешаны и подвергнуты экструзии горячего расплава при температуре в диапазоне 80°C-135°C.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая 20-40 частей коповидона.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая 22-33 части коповидона.

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая:

(в) 0,1-3,0 части одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из нелетучих слабых кислот, нейтральных или слабокислотных неорганических веществ и фармацевтически приемлемых эксципиентов с температурой плавления ниже 80°C, где компоненты (а), (б) и (в) смешаны и подвергнуты экструзии горячего расплава при температуре в диапазоне 80°C-135°C.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5, где один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов включают безводную лимонную кислоту, моногидрат лимонной кислоты или их смесь.

7. Фармацевтическая композиция по п. 5, где один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов включают одно или несколько нейтральных или слабокислотных неорганических веществ, выбранных из группы, состоящей из маннита, моногидрата лактозы, безводной лактозы, сорбита, безводного гидрофосфата кальция и коллоидного диоксида кремния.

8. Фармацевтическая композиция по п. 5, где один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов включают один или несколько эксципиентов, выбранных из одного или нескольких из группы в полиэтиленгликоля, полиэтиленгликоля 4000,

полиэтиленгликоля 6000; липидных веществ, триэтилцитрата, витамина Е, полиэтиленгликольсукцината; антиоксидантов, 2,6-ди-*трет*-бутил-*n*-крезола, поверхностно-активных веществ, полоксамера 188 и твина 80.

9. Фармацевтическая композиция по п. 1, приготовленная в форме таблетки или капсулы.

10. Способ приготовления фармацевтической композиции по п. 1, включающий стадии:

экструдирования смеси компонентов (а) и (б) посредством метода экструзии горячего расплава при температуре экструзии горячего расплава в диапазоне от 80°C до 135°C с образованием продукта экструзии;

охлаждения продукта экструзии; и

дробления охлажденного продукта экструзии на гранулы, частицы или порошки путем резания, раздавливания или измельчения.

11. Способ по п. 10, дополнительно включающий стадию:

обработки гранул, частиц или порошков, полученных на стадии дробления, с получением таблеток, капсул.

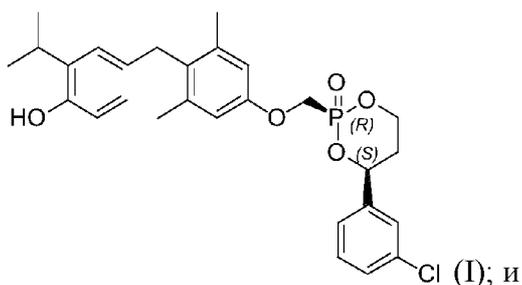
12. Способ по п. 10, где смесь компонентов (а) и (б) экструдировать с использованием двухшнекового устройства для экструзии горячего расплава; где диаметр шнека в двухшнековом устройстве для экструзии горячего расплава составляет от 8 мм до 50 мм, и скорость экструзии составляет от 10 об/мин до 300 об/мин, где время удерживания при экструзии горячего расплава меньше 30 мин.

13. Способ лечения стеатогепатита, включающий стадии:

введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества фармацевтической композиции по п. 1.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая следующие компоненты в массовых долях:

(а) 1 часть соединения, представленного формулой (I):



(б) 6-20 частей гидроксипропилметилцеллюлозы с температурой стеклования от

90°C до 130°C,

где компоненты (а) и (б) смешаны и подвергнуты экструзии горячего расплава.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, где компоненты (а) и (б) смешаны и подвергнуты экструзии горячего расплава при температуре в диапазоне 80°C-135°C.

16. Фармацевтическая композиция по п. 14, дополнительно содержащая:

(в) 0,1-3,0 части одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из нелетучих слабых кислот, нейтральных или слабокислотных неорганических веществ и фармацевтически приемлемых эксципиентов с температурой плавления ниже 80°C, где компоненты (а), (б) и (в) смешаны и подвергнуты экструзии горячего расплава при температуре в диапазоне 80°C-135°C.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, содержащая 0,2-2,0 части одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

18. Фармацевтическая композиция по п. 14, приготовленная в форме таблетки или капсулы.

19. Способ приготовления фармацевтической композиции по п. 14, включающий стадии:

экструдирования смеси компонентов (а) и (б) посредством метода экструзии горячего расплава при температуре экструзии горячего расплава в диапазоне от 80°C до 135°C с образованием продукта экструзии;

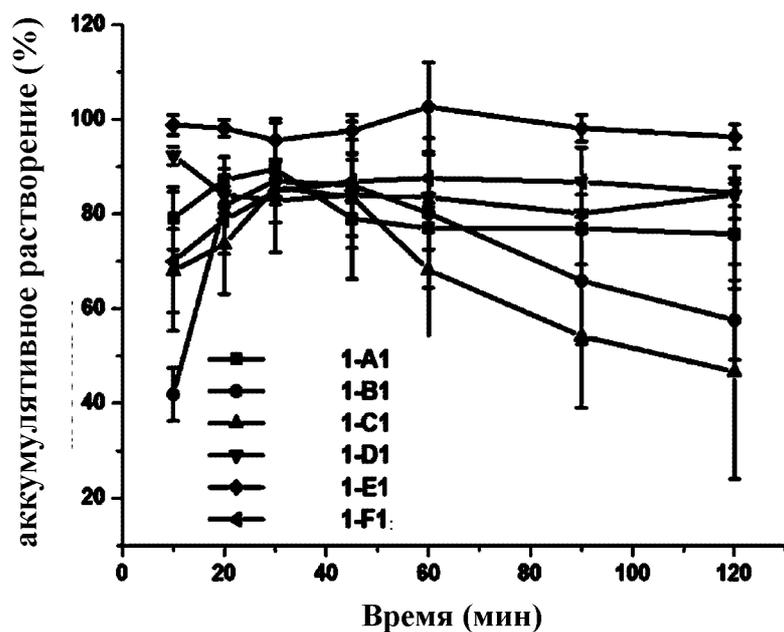
охлаждения продукта экструзии; и

дробления охлажденного продукта экструзии на гранулы, частицы или порошки путем резания, раздавливания или измельчения.

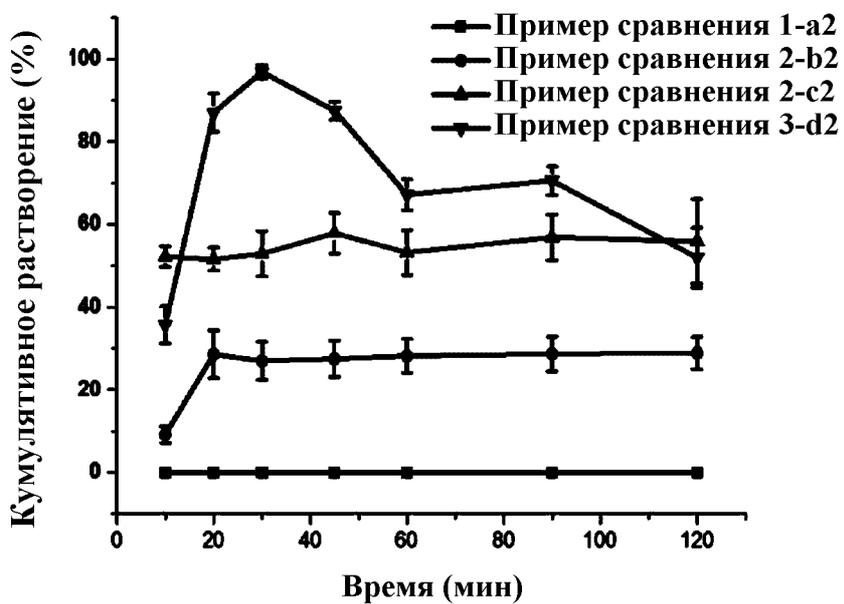
20. Способ лечения стеатогепатита, включающий стадии:

введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества фармацевтической композиции по п. 14.

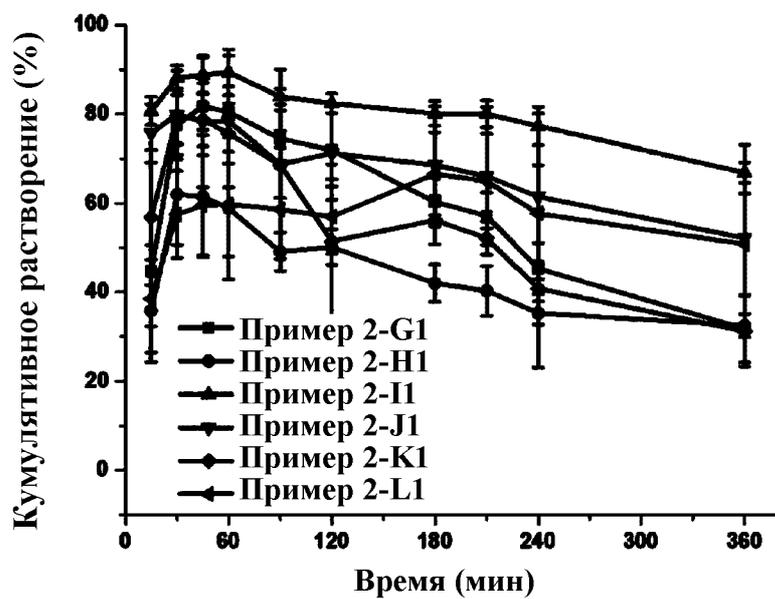
1 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ,
СПОСОБ ИХ ПРИГОТОВЛЕНИЯ И СПОСОБ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ



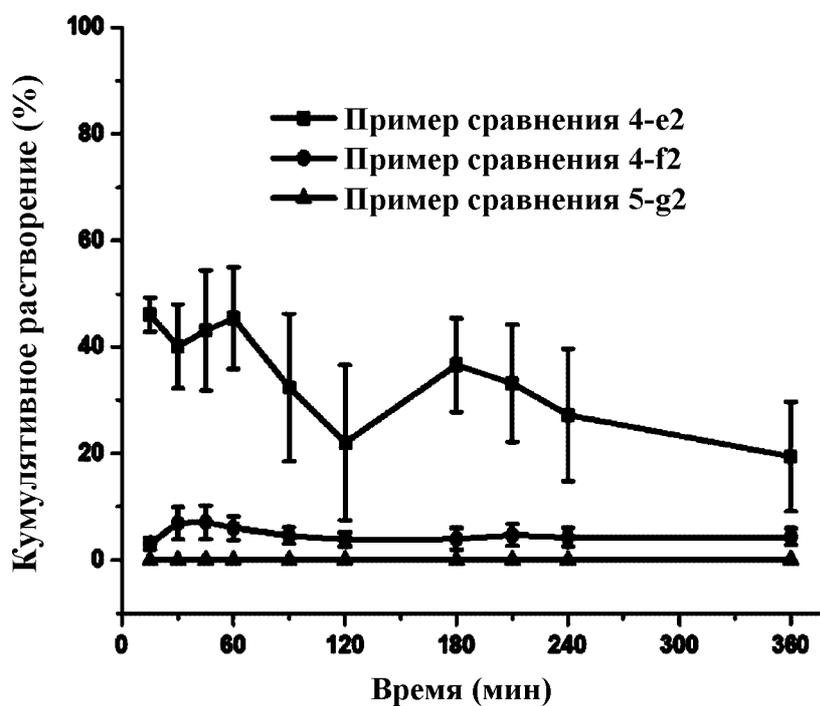
ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4