

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292512** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2022.12.20

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 9/28* (2006.01)  
*A61K 31/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.03.03

---

(54) **ПЕРОРАЛЬНЫЕ ТВЕРДЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

---

(31) 2020-037177

(72) Изобретатель:

(32) 2020.03.04

Сюехара Тецуя, Хохокабе Миюки,  
Харада Казуки (JP)

(33) JP

(86) PCT/IB2021/000115

(74) Представитель:

(87) WO 2021/176273 2021.09.10

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

(71) Заявитель:

ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ  
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

---

(57) В настоящем изобретении раскрыты пероральные твердые препараты, содержащие ингибитор оксидазы D-аминокислоты (DAAO), гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (L-НРС) и добавку, где ингибитором DAAO является производное пиридазинона, способы их получения и способы их применения для предупреждения или лечения заболеваний, предупреждаемых или поддающихся лечению ингибиторами DAAO.

**202292512**  
**A1**

**202292512**

**A1**

# ПЕРОРАЛЬНЫЕ ТВЕРДЫЕ ПРЕПАРАТЫ

## ОПИСАНИЕ

### Ссылка на родственные заявки

[0001] По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с заявкой на выдачу патента Японии № 2020-037177, поданной 4 марта 2020 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0002] Настоящее изобретение относится к пероральным твердым препаратам, содержащим ингибитор оксидазы D-аминокислоты (DAAO), гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (L-НРС) и добавку, где ингибитором DAAO является производное пиридазинона, способам их получения и их применению.

[0003] В WO 2013/027000, WO 2015/132608, WO 2013/073577, WO 2014/096757 и WO 2019/076329 раскрыты ингибиторы DAAO, которые являются производными пиридазинона. Ингибиторы DAAO снижают активность DAAO, который является ферментом, удаляющим D-серин (D-SER) из синаптической щели. Ингибиторы DAAO могут быть эффективны для предупреждения и/или лечения шизофрении, шизофреноподобного расстройства, шизоаффективного расстройства, нарушения познавательной способности, боли, атаксического нарушения и т. п.

[0004] Авторы настоящего раскрытия провели разные исследования пероральных твердых препаратов, содержащих ингибиторы DAAO, которые являются производными пиридазинона. Авторы настоящего раскрытия установили, что эти пероральные твердые препараты нестабильны и растворяются с задержкой после хранения при высокой влажности. Эта нестабильность при хранении ухудшает растворение перорального твердого препарата в пищеварительном тракте, уменьшает количество активного ингредиента, всасывающегося в организм, и снижает эффективность лекарственного средства. Поэтому задачей настоящего раскрытия является получение более стабильных при хранении пероральных твердых препаратов - ингибиторов DAAO, которые являются производными пиридазинона.

[0005] В результате обширных исследований по преодолению указанного выше затруднения, связанного со стабильностью, авторы настоящего раскрытия установили, что можно получить пероральный твердый препарат, обладающий превосходной стабильностью при хранении, путем использования гидроксипропилцеллюлозы низкой степени замещения. Эти пероральные твердые препараты могут быть применимы для

лечения заболеваний, предупреждаемых или поддающихся лечению ингибиторами DAAO, таких как шизофрения, атаксическое нарушение и т. п.

[0006] Некоторые варианты осуществления настоящего раскрытия относятся к пероральному твердому препарату, содержащему ингибитор DAAO, который является производным пиридазинона, в качестве активного ингредиента, где пероральный твердый препарат обладает желательными характеристиками стабильности при хранении. Например, пероральные твердые препараты согласно настоящему раскрытию могут обладать превосходными характеристиками растворения активного ингредиента даже после хранения при высокой влажности, например, при 90% RH, например, в течение 2 недель. Кроме того, пероральные твердые препараты согласно настоящему раскрытию, обладающие большим содержанием (например, 50 мас.% или более) ингибитора DAAO, могут обладать превосходными характеристиками растворения после хранения. Большое содержание ингибитора DAAO может обеспечить миниатюризацию перорального твердого препарата, потенциально улучшая соблюдение пациентом режима лечения.

[0007] Неограничивающие примеры ингибиторов DAAO, которые являются производными пиридазинона, применяющимися в настоящем раскрытии, включают соединения, описанные в WO 2013/027000, WO 2015/132608, WO 2013/073577, WO 2014/096757, WO 2019/076329 и т. п.

[0008] В настоящем изобретении раскрыт пероральный твердый препарат, содержащий ингибитор оксидазы D-аминокислоты (DAAO), гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (L-НРС) и добавку, где ингибитором DAAO является производное пиридазинона.

[0009] В некоторых вариантах осуществления пероральным твердым препаратом является таблетка. В некоторых вариантах осуществления пероральным твердым препаратом является таблетка с покрытием из сахара. В некоторых вариантах осуществления пероральным твердым препаратом является таблетка с пленочным покрытием.

[00010] В некоторых вариантах осуществления полная масса перорального твердого препарата в единице препарата находится в диапазоне 100 мг до 2000 мг.

[00011] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит от 10 мг до 1000 мг ингибитора DAAO в единице препарата. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит от 50 мг до 600 мг ингибитора DAAO в единице препарата. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит 10 мг ингибитора DAAO в единице препарата. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит 25 мг

ингибитора DAAO в единице препарата. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит 50 мг ингибитора DAAO в единице препарата. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит 100 мг ингибитора DAAO в единице препарата. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит 125 мг ингибитора DAAO в единице препарата. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит 250 мг ингибитора DAAO в единице препарата.

[00012] В некоторых вариантах осуществления ингибитор DAAO выбран из числа соединений формулы (I), раскрытых в настоящем изобретении, и их фармацевтически приемлемых солей.

[00013] В некоторых вариантах осуществления ингибитор DAAO выбран из группы, включающей 4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он ("соединение (A)") и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитором DAAO является соединение (A). В некоторых вариантах осуществления соединение (A) находится в форме сольвата. В некоторых вариантах осуществления соединение (A) находится в форме несольвата. В некоторых вариантах осуществления соединение (A) находится в кристаллической форме соединения (A). В некоторых вариантах осуществления соединение (A) находится в аморфной форме соединения (A).

[00014] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит от 10 мг до 1000 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, включающей соединение (A) и его фармацевтически приемлемые соли, в единице препарата. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит от 50 мг до 600 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, включающей соединение (A) и его фармацевтически приемлемые соли, в единице препарата. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит 10 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, включающей соединение (A) и его фармацевтически приемлемые соли, в единице препарата. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит 25 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, включающей соединение (A) и его фармацевтически приемлемые соли, в единице препарата. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит 50 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, включающей соединение (A) и его фармацевтически приемлемые соли, в единице препарата. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит 100 мг по меньшей мере одного соединения,

выбранного из группы, включающей соединение (A) и его фармацевтически приемлемые соли, в единице препарата. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит 125 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, включающей соединение (A) и его фармацевтически приемлемые соли, в единице препарата. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит 250 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, включающей соединение (A) и его фармацевтически приемлемые соли, в единице препарата.

[00015] В некоторых вариантах осуществления ингибитор DAAO выбран из числа соединений формулы (I)-а, раскрытых в настоящем изобретении, и их фармацевтически приемлемых солей.

[00016] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит один тип L-НРС. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит два или большее количество типов L-НРС.

[00017] В некоторых вариантах осуществления L-НРС содержит от 5,0% до 16,0% гидроксипропоксигрупп в пересчете на массу в сухом состоянии.

[00018] В некоторых вариантах осуществления L-НРС выбран из группы, включающей L-НРС LH-11, L-НРС LH-21, LH-31, L-НРС LH-22, L-НРС LH-32 и комбинации любых из указанных выше. В некоторых вариантах осуществления L-НРС представляет собой L-НРС LH-21.

[00019] В некоторых вариантах осуществления содержание L-НРС в пероральном твердом препарате составляет от 1% до 20 мас. %.

[00020] В некоторых вариантах осуществления добавки выбраны из группы, включающей наполнители, связующие, разрыхлители, смазывающие вещества, агенты, придающие скользкость, красители, регуляторы pH, поверхностно-активные вещества, стабилизаторы, подкислители, подсластители, вкусовые добавки, агенты для нанесения покрытия, добавки для покрытия и комбинации любых из указанных выше. В некоторых вариантах осуществления добавки выбраны из группы, включающей наполнители, связующие, разрыхлители, смазывающие вещества и комбинации любых из указанных выше.

[00021] В некоторых вариантах осуществления добавка содержит наполнитель. В некоторых вариантах осуществления наполнителем является D-маннит. В некоторых вариантах осуществления наполнителем является микрокристаллическая целлюлоза. В некоторых вариантах осуществления содержание наполнителя составляет от 10% до 65 мас. %. В некоторых вариантах осуществления содержание наполнителя составляет от 10%

до 85 мас.%. В некоторых вариантах осуществления содержание наполнителя составляет от 25% до 65 мас.%. В некоторых вариантах осуществления содержание наполнителя составляет от 25% до 85 мас.%.

[00022] В некоторых вариантах осуществления добавка содержит связующее. В некоторых вариантах осуществления связующим является гидроксипропилцеллюлоза. В некоторых вариантах осуществления содержание связующего составляет от 0,5% до 20 мас.%.

[00023] В некоторых вариантах осуществления добавка содержит агент для покрытия. В некоторых вариантах осуществления агент для покрытия выбран из числа растворимых в воде агентов для нанесения пленочного покрытия. В некоторых вариантах осуществления добавка дополнительно содержит добавку для покрытия. В некоторых вариантах осуществления добавка для покрытия выбрана из группы, включающей светозащитные агенты, красители, пластификаторы, органические кислоты и комбинации любых из указанных выше.

[00024] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит:

от 30% до 60 мас.% соединения (A);  
от 3% до 15 мас.% L-НПС;  
от 15% до 65 мас.% наполнителя;  
от 1% до 10 мас.% связующего; и  
от 0,2% до 3 мас.% смазывающего вещества.

[00025] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит:

от 3% до 60 мас.% соединения (A);  
от 3% до 15 мас.% L-НПС;  
от 25% до 85 мас.% наполнителя;  
от 1% до 10 мас.% связующего; и  
от 0,2% до 3 мас.% смазывающего вещества.

[00026] В некоторых вариантах осуществления наполнителем является маннит и микрокристаллическая целлюлоза.

[00027] В некоторых вариантах осуществления связующим является гидроксипропилцеллюлоза.

[00028] В некоторых вариантах осуществления смазывающим веществом является стеарат магния.

[00029] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат дополнительно содержит пленочное покрытие.

[00030] В некоторых вариантах осуществления пленочное покрытие содержит агент для нанесения покрытия и добавку для покрытия. В некоторых вариантах осуществления пленочное покрытие содержит агент для нанесения покрытия и светозащитный агент. В некоторых вариантах осуществления пленочное покрытие содержит агент для нанесения покрытия, светозащитный агент и краситель.

[00031] В некоторых вариантах осуществления агент для покрытия выбран из числа полимеров на основе целлюлозы. В некоторых вариантах осуществления агентом для покрытия является гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления агентом для покрытия является гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. В некоторых вариантах осуществления агентом для покрытия является гидроксипропилметилцеллюлоза.

[00032] В некоторых вариантах осуществления пленочное покрытие содержит гидроксипропилметилцеллюлозу, диоксид титана и гидроксипропилцеллюлозу.

[00033] В некоторых вариантах осуществления при проведении исследования растворения перорального твердого препарата согласно настоящему раскрытию с использованием методики с применением лопастной мешалки (75 об/мин, с применением 900 мл 0,05 моль/л фосфатного буферного раствора (pH 6,8), содержащего 0,5% додецилсульфата натрия (SDS)), 70% или более ингибитора DAAO растворяется не позже, чем за 30 мин.

[00034] В некоторых вариантах осуществления при проведении исследования растворения перорального твердого препарата согласно настоящему раскрытию с использованием методики с применением лопастной мешалки (50 об/мин, с применением 900 мл 0,05 моль/л фосфатного буферного раствора (pH 6,8), содержащего 0,1% додецилсульфата натрия (SDS)) после хранения в течение 2 недель при 40°C/90% относительной влажности, 70% или более ингибитора DAAO растворяется не позже, чем за 30 мин. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат помещали в стеклянный флакон и хранили без крышки в течение 2 недель при 40°C/90% относительной влажности до проведения исследования растворения.

[00035] В некоторых вариантах осуществления при проведении исследования растворения перорального твердого препарата согласно настоящему раскрытию с использованием методики с применением лопастной мешалки (50 об/мин, с применением 900 мл 0,05 моль/л фосфатного буферного раствора (pH 6,8)) после хранения в течение 2 недель при 40°C/90% относительной влажности, 70% или более ингибитора DAAO

растворяется не позже, чем за 30 мин. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат помещали в стеклянный флакон и хранили без крышки в течение 2 недель при 40°C/90% относительной влажности до проведения исследования растворения.

[00036] В некоторых вариантах осуществления при проведении исследования растворения перорального твердого препарата согласно настоящему раскрытию с использованием методики с применением лопастной мешалки (50 об/мин, с применением 900 мл 0,05 моль/л фосфатного буфера (pH 6,8), содержащего 0,2% цетилтриметиламмонийбромида (СТАВ)) после хранения в течение 2 недель при 40°C/90% относительной влажности, 70% или более ингибитора ДААО растворяется не позже, чем за 30 мин. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат помещали в стеклянный флакон и хранили без крышки в течение 2 недель при 40°C/90% относительной влажности до проведения исследования растворения.

[00037] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат представляет собой специальный препарат, описанный в настоящем изобретении, например, в примерах в настоящем раскрытии. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат обладает составом, описанным в таблице 2. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат обладает составом, описанным в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат обладает составом, описанным в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат обладает составом, описанным в таблице 5. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат обладает составом, описанным в таблице 6. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат обладает составом, описанным в таблице 7. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат обладает составом, описанным в таблице 8. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат обладает составом, описанным в таблице 9. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат обладает составом, описанным в таблице 10. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат обладает составом, описанным в таблице 11. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат обладает составом, описанным в таблице 12. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат обладает составом, описанным в таблице 13.

[00038] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат согласно настоящему раскрытию можно использовать в комбинации с одним или большим количеством других типов лекарственных средств.

[00039] В настоящем изобретении также раскрыт способ получения перорального твердого препарата, описанного в настоящем изобретении.

[00040] В некоторых вариантах осуществления способ включает: смешивание ингибитора DAAO и добавки с получением смеси; гранулирование смеси с получением по меньшей мере одной гранулы; смешивание по меньшей мере одной гранулы и L-НПС с получением по меньшей мере одной смешанной гранулы; и прессование по меньшей мере одной смешанной гранулы

[00041] В настоящем изобретении также раскрыт способ предупреждения или лечения заболевания, предупреждаемого или поддающегося лечению ингибитором оксидазы D-аминокислоты у нуждающегося в нем млекопитающего, способ включает введение перорального твердого препарата, описанного в настоящем изобретении млекопитающему.

[00042] В некоторых вариантах осуществления заболевание, предупреждаемое или поддающееся лечению ингибитором оксидазы D-аминокислоты, выбрано из группы, включающей шизофрению и другие психическое расстройства, слабоумие и другие нарушения познавательной способности, тревожное нарушение, расстройства настроения, нарушения сна, нарушения, обычно впервые диагностирующиеся в раннем детстве, детстве или юношестве, боль, нейродегенеративные нарушения и атаксические нарушения.

[00043] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат вводят в комбинации с другим активным фармацевтическим ингредиентом (т. е. комбинированное лекарственное средство). В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат и комбинированное лекарственное средство вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат и комбинированное лекарственное средство вводят в разное время. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат и комбинированное лекарственное средство вводят в одном препарате. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат и комбинированное лекарственное средство вводят в разных препаратах.

Пример вариантов осуществления 1:

[00044] Без ограничения некоторые варианты осуществления настоящего раскрытия включают:

1. Пероральный твердый препарат, содержащий ингибитор оксидазы D-аминокислоты, гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (L-НПС) и добавку, где ингибитором оксидазы D-аминокислоты является производное пиридазинона.

2. Пероральный твердый препарат по варианту осуществления 1, где добавка выбрана из группы, включающей наполнитель, связующее, разрыхлитель и смазывающее вещество.

3. Пероральный твердый препарат по варианту осуществления 1 или 2, где пероральным твердым препаратом является таблетка.

4. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-3, где производным пиридазинона является 4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он.

5. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-4, где пероральный твердый препарат содержит от 10 мг до 1000 мг ингибитора оксидазы D-аминокислоты в единице препарата.

6. Пероральный твердый препарат по варианту осуществления 1, где L-НПС содержит от 5,0% до 16,0% гидроксипропокси группы в пересчете на массу в сухом состоянии.

7. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-6, где при проведении исследования растворения с использованием методики с применением лопастной мешалки (75 об/мин, с применением 900 мл 0,05 моль/л фосфатного буферного раствора (рН 6,8), содержащего 0,05% цетилтриметиламмонийбромида (СТАВ)), 70% или более ингибитора оксидазы D-аминокислоты растворяется не позже, чем за 30 мин.

8. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-6, где при проведении исследования растворения с использованием методики с применением лопастной мешалки (50 об/мин, с применением 900 мл 0,05 моль/л фосфатного буферного раствора (рН 6,8), содержащего 0,1% додецилсульфата натрия (SDS)) после хранения в течение 2 недель при 40°C/90% относительной влажности, 70% или более ингибитора оксидазы D-аминокислоты растворяется не позже, чем за 30 мин.

9. Способ получения перорального твердого препарата по варианту осуществления 1, включающий:

- a) стадию смешивания ингибитора оксидазы D-аминокислоты и добавки;
- b) стадию гранулирования смеси, полученной на стадии a);
- c) стадию смешивания гранулы, полученной на стадии b), и L-НПС; и
- d) стадию прессования смешанной гранулы, полученной на стадии c).

10. Способ по варианту осуществления 9, где стадией а) является стадия смешивание ингибитора оксидазы D-аминокислоты, L-НПС и добавки.

11. Способ по варианту осуществления 9 или 10, где на стадии b) используют методику гранулирования с большим сдвиговым усилием.

12. Пероральный твердый препарат по варианту осуществления 1, где пероральный твердый препарат применяют для предупреждения или лечения заболевания, предупреждаемого или поддающегося лечению ингибитором оксидазы D-аминокислоты.

13. Способ предупреждения или лечения заболевания, предупреждаемого или поддающегося лечению ингибитором оксидазы D-аминокислоты, включающий введение млекопитающему перорального твердого препарата по варианту осуществления 1-а.

Пример вариантов осуществления 2:

[00045] Без ограничения некоторые варианты осуществления настоящего раскрытия включают:

1. Пероральный твердый препарат, содержащий ингибитор DAAO, гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (L-НПС) и добавку, где ингибитором DAAO является производное пиридазинона.

2. Пероральный твердый препарат по варианту осуществления 1, где пероральным твердым препаратом является таблетка.

3. Пероральный твердый препарат по варианту осуществления 1 или 2, где пероральным твердым препаратом является таблетка с пленочным покрытием.

4. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-3, где добавка выбрана из группы, включающей наполнители, связующие, разрыхлители, смазывающие вещества и комбинации любых из указанных выше.

5. Пероральный твердый препарат по варианту осуществления 4, где наполнитель выбран из группы, включающей маннит, микрокристаллическую целлюлозу, крахмалы и комбинации любых из указанных выше.

6. Пероральный твердый препарат по варианту осуществления 4 или 5, где наполнителем является маннит и микрокристаллическая целлюлоза.

7. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 4-6, где содержание наполнителя составляет от 10% до 65 мас. %.

8. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 4-6, где содержание наполнителя составляет от 10% до 85 мас. %.

9. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 4-6, где содержание наполнителя составляет от 25% до 85 мас. %.

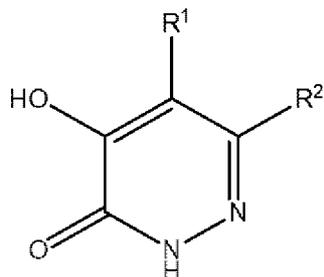
10. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 4-9, где связующим является гидроксипропилцеллюлоза.

11. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 4-10, где содержание связующего составляет от 0,5% до 20 мас. %.

12. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 4-11, где смазывающим веществом является стеарат магния.

13. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 4-12, где содержание смазывающего вещества составляет от 0,1% до 5 мас. %.

14. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-13, где ингибитор DAAO выбран из числа соединений формулы (I):

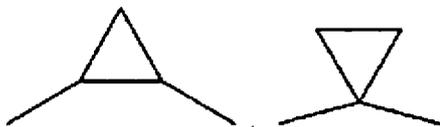


(I), где:

$R^1$  означает водород, фтор или трифторметил;

$R^2$  выбран из числа групп  $-XYR^3$ ;

X и Y независимо выбраны из группы, включающей связь, кислород,  $-C(O)$ , группы  $-S(O)_n$ , группы  $-C(O)NR^4$ , группы  $-S(O)_2NR^4$ , группы



$NR^4$ ,

и группы  $-CR^4R^5$ -, где:

X и Y оба не означают связь; и

если ни X, ни Y не означают связь, то по меньшей мере один из X и Y выбран из числа групп  $-CR^4R^5$ ;

n равно 0, 1 или 2;

каждый  $R^4$  независимо выбран из группы, включающей водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы и  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкильные группы;

каждый  $R^5$  независимо выбран из группы, включающей водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкильные группы и  $=CH$ -;

$R^3$  выбран из группы, включающей насыщенные или ненасыщенные карбоциклические или гетероциклические кольцевые системы, содержащие от 3 до 10 элементов, где кольцевая система необязательно замещена по меньшей мере одним заместителем,

выбранным из группы, включающей галогенидные группы, гидроксигруппу, цианогруппу, оксогруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильные группы, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гидроксиалкильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкоксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтиогруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфинильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилсульфонильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбонильные группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбонилкоксигруппы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонильные группы, аминогруппу, группы -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламиногруппы, ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)аминогруппы, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильные группы, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкилоксигруппы, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкилметильные группы, группы -[O]<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-R<sup>7</sup>, и насыщенные или ненасыщенные гетероциклические кольца, содержащие от 4 до 6 элементов, необязательно замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкильные группы и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппы;

каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, включающей водород и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильные группы;

p равно 0 или 1;

q равно 1, 2, 3 или 4; и

R<sup>7</sup> выбран из числа C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильных групп, и их фармацевтически приемлемых солей.

15. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-14, где ингибитор DAAO выбран из группы, включающей:

4-гидрокси-6-(2-фенилэтил)пиридазин-3(2H)-он;

6-[2-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

4-гидрокси-6-{2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил} пиридазин-3(2H)-он;

6-[(4-хлорбензил)сульфанил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

4-гидрокси-6-{2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил} пиридазин-3(2H)-он;

6-[2-(3-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

6-[2-(2-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

6-[2-(3,5-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

6-[2-(3,4-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

4-гидрокси-6-{2-[3-(трифторметокси)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-он;

4-гидрокси-6-{2-[3-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-он;

4-гидрокси-6-{2-[5-(трифторметил) пиридин-3-ил]этил} пиридазин-3(2H)-он;

6-(2-циклогексилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

6-(2-циклопропилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

6-(2-циклопентилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

4-гидрокси-6-[2-(4-метоксициклогексил)этил]пиридазин-3(2H)-он;  
6-[2-(2,4-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-{2-[3-(дифторметил)фенил]этил}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-бензил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[2-(3-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-(1-фенилциклопропил)пиридазин-3(2H)-он; 4-[2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)этил]бензонитрил;  
6-[2-(3-фтор-4-метилфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[2-(4-фтор-3-метилфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[2-(4-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[2-(2-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-{2-[2-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он;  
6-(4-(дифторметокси)фенетил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(4-(трифторметокси)фенетил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(3-(дифторметокси)фенетил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[1-(4-фторфенил)циклопропил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[1-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-{1-[3-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он;  
6-((циклопропилметил)(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-((циклогексилметил)(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(3-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(4-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(циклогексилметил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(4-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(2-хлор-6-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(2-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(3-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(2-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(4-метилбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(3-метилбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-(3-(трифторметил)бензил)пиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-[2-(оксан-4-ил)этил]пиридазин-3(2H)-он;  
6-[[4-фторфенил)метил](метил)амино}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

6-[2-(2,6-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 6-[2-(2-хлор-6-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 6-{[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 6-(1-фенилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 6-(циклопропилметил)-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
 4-гидрокси-6-{1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
 6-{2-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
 6-{2-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
 6-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
 6-{2-[2,4-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
 6-{2-[3,4-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
 4-гидрокси-6-(3-метил-4-(трифторметил)фенил)пиридазин-3(2H)-он;  
 3,4-бис(бензилокси)-6-((3-хлор-4-(трифторметил)фенил)этил)пиридазин;  
 4-гидрокси-6-{2-[2-метил-4-(трифторметил)фенил]этил}-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
 6-{2-[3,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он; и  
 6-{2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он и  
 фармацевтически приемлемые соли любого из указанных выше.

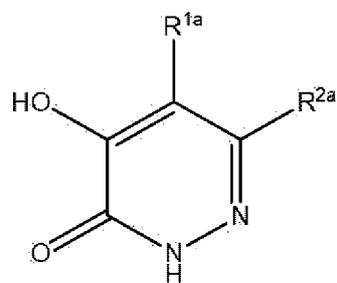
16. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-15, где ингибитор DAAO выбран из группы, включающей:

6-[2-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он;  
 6-(4-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 6-(2-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он и  
 4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он и  
 фармацевтически приемлемые соли любого из указанных выше.

17. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-16, где ингибитор DAAO выбран из группы, включающей 4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он и его фармацевтически приемлемые соли.

18. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-17, где ингибитором DAAO является 4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он.

19. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-13, где ингибитор DAAO выбран из числа соединений формулы (I)-а:



(I)-а, где:

$R^{1a}$  означает водород, фтор или трифторметил;

$R^{2a}$  выбран из группы, включающей  $C_2$ - $C_8$ -алкильные группы,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкильные группы и тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, или  $R^{2a}$  выбран из числа групп  $-NR^{3a}R^{4a}$ ;

$R^{3a}$  и  $R^{4a}$  независимо выбраны из группы, включающей водород и  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы, или  $R^{3a}$  и  $R^{4a}$  вместе со связанным с ними атомом азота образуют насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащие от 4 до 8 элементов, и каждая алкильная группа или гетероциклическое кольцо необязательно может быть замещено по меньшей мере одним заместителем; и

необязательные заместители  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  и  $R^{4a}$  независимо выбраны из группы, включающей галогенидные группы, гидроксигруппу, цианогруппу, карбоксигруппу,  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы, дифторметил, трифторметил,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигруппы, дифторметоксигруппу и трифторметоксигруппу, при условии, что соединение не представляет собой:

2,3-дигидро-4-гидрокси-6-морфолинопиридазин-3-он, или

6-амино-4-гидроксипиридазинон,

и их фармацевтически приемлемых солей.

20. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-13 или 19, где ингибитор DAAO выбран из группы, включающей:

6-этил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

4-гидрокси-6-(3-метилбутил)пиридазин-3(2H)-он;

6-циклопропил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

4-гидрокси-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридазин-3(2H)-он;

4-гидрокси-6-(2-метилпропил)пиридазин-3(2H)-он;

6-циклопентил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

6-циклогексил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

4-гидрокси-6-изопропилпиридазин-3(2H)-он;

6-(азетидин-1-ил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

6-(диметиламино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

4-гидрокси-6-(метил(пропил)амино)пиридазин-3(2H)-он;

6-(этил(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

4-гидрокси-6-(пиперидин-1-ил)пиридазин-3(2H)-он;

6-трет-бутил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он; и

4-гидрокси-6-изопропилпиридазин-3(2H)-он и

фармацевтически приемлемые соли любого из указанных выше.

21. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-20, где пероральный твердый препарат содержит от 10 мг до 1000 мг ингибитора DAAO в единице препарата.

22. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-21, где пероральный твердый препарат содержит от 100 мг до 500 мг ингибитора DAAO в единице препарата.

23. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-21, где пероральный твердый препарат содержит 10 мг ингибитора DAAO в единице препарата.

24. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-21, где пероральный твердый препарат содержит 25 мг ингибитора DAAO в единице препарата.

25. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-21, где пероральный твердый препарат содержит 50 мг ингибитора DAAO в единице препарата.

26. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-21, где пероральный твердый препарат содержит 100 мг ингибитора DAAO в единице препарата.

27. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-26, где содержание ингибитора DAAO составляет от 1% до 65 мас. %.

28. Пероральный твердый препарат по варианту осуществления 27, где ингибитор DAAO выбран из группы, включающей соединение (A) и его фармацевтически приемлемые соли.

29. Пероральный твердый препарат по варианту осуществления 28, где содержание соединения (A) составляет от 3% до 60 мас. %.

30. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 27-29, где пероральный твердый препарат содержит 50 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, включающей соединение (A) и его фармацевтически приемлемые соли.

31. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-26, где содержание ингибитора DAAO составляет от 30% до 65 мас. %.

32. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-26, где содержание ингибитора DAAO составляет от 30% до 60 мас.%.

33. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-26, где содержание ингибитора DAAO составляет от 20% до 65 мас.%.

34. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-26, где содержание ингибитора DAAO составляет от 20% до 60 мас.%.

35. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-34, где используют один тип L-НРС.

36. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-34, где используют два или большее количество типов L-НРС.

37. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-36, где L-НРС содержит от 5,0% до 16,0% гидроксипропоксигруппы в пересчете на массу в сухом состоянии.

38. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-37, где содержание L-НРС составляет от 1% до 20 мас.%.

39. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-38, где содержание L-НРС составляет от 3% до 15 мас.%.

40. Пероральный твердый препарат, содержащий:  
от 30% до 60 мас.% 4-гидрокси-6- $\{2-[4-(\text{трифторметил})\text{фенил}]\text{этил}\}$  пиридазин-3(2H)-она;  
от 3% до 15 мас.% L-НРС;  
от 15% до 65 мас.% наполнителя;  
от 1% до 10 мас.% связующего; и  
от 0,2% до 3 мас.% смазывающего вещества.

41. Пероральный твердый препарат, содержащий:  
от 20% до 60 мас.% 4-гидрокси-6- $\{2-[4-(\text{трифторметил})\text{фенил}]\text{этил}\}$  пиридазин-3(2H)-она;  
от 3% до 15 мас.% L-НРС;  
от 15% до 85 мас.% наполнителя;  
от 1% до 10 мас.% связующего; и  
от 0,2% до 3 мас.% смазывающего вещества.

42. Пероральный твердый препарат, содержащий:  
от 20% до 60 мас.% 4-гидрокси-6- $\{2-[4-(\text{трифторметил})\text{фенил}]\text{этил}\}$  пиридазин-3(2H)-она;  
от 3% до 15 мас.% L-НРС;  
от 25% до 85 мас.% наполнителя;  
от 1% до 10 мас.% связующего; и  
от 0,2% до 3 мас.% смазывающего вещества.

43. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 40-42, где наполнитель выбран из группы, включающей маннит, микрокристаллическую целлюлозу, крахмалы и комбинации любых из указанных выше.

44. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 40-43, где наполнителем является маннит и микрокристаллическая целлюлоза.

45. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 40-44, где связующим является гидроксипропилцеллюлоза.

46. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 40-45, где смазывающим веществом является стеарат магния.

47. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 40-46, где L-НПС представляет собой L-НПС LH-21.

48. Пероральный твердый препарат, содержащий:  
от 30% до 60 мас.% 4-гидрокси-6- $\{2-[4-(\text{трифторметил})\text{фенил}]\text{этил}\}$  пиридазин-3(2H)-она;  
от 3% до 15 мас.% L-НПС;  
от 10% до 50 мас.% маннита;  
от 5% до 15 мас.% микрокристаллической целлюлозы;  
от 1% до 10 мас.% гидроксипропилцеллюлозы; и  
от 0,2% до 3 мас.% стеарата магния.

49. Пероральный твердый препарат, содержащий:  
от 20% до 60 мас.% 4-гидрокси-6- $\{2-[4-(\text{трифторметил})\text{фенил}]\text{этил}\}$  пиридазин-3(2H)-она;  
от 3% до 15 мас.% L-НПС;  
от 10% до 75 мас.% маннита;  
от 5% до 15 мас.% микрокристаллической целлюлозы;  
от 1% до 10 мас.% гидроксипропилцеллюлозы; и  
от 0,2% до 3 мас.% стеарата магния.

50. Пероральный твердый препарат, содержащий:  
от 20% до 60 мас.% 4-гидрокси-6- $\{2-[4-(\text{трифторметил})\text{фенил}]\text{этил}\}$  пиридазин-3(2H)-она;  
от 3% до 15 мас.% L-НПС;  
от 15% до 75 мас.% маннита;  
от 5% до 15 мас.% микрокристаллической целлюлозы;  
от 1% до 10 мас.% гидроксипропилцеллюлозы; и  
от 0,2% до 3 мас.% стеарата магния.

51. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-50, дополнительно содержит пленочное покрытие.

52. Пероральный твердый препарат по варианту осуществления 51, где пленочное покрытие содержит агент для нанесения покрытия и добавку для покрытия.

53. Пероральный твердый препарат по варианту осуществления 52, где добавка для покрытия выбрана из группы, включающей светозащитные агенты, красители, пластификаторы, органические кислоты и комбинации любых из указанных выше.

54. Пероральный твердый препарат по варианту осуществления 51, где пленочное покрытие содержит агент для нанесения покрытия и светозащитный агент.

55. Пероральный твердый препарат по варианту осуществления 51, где пленочное покрытие содержит агент для нанесения покрытия, светозащитный агент и краситель.

56. Пероральный твердый препарат по варианту осуществления 51, где пленочное покрытие содержит гидроксипропилметилцеллюлозу, диоксид титана и гидроксипропилцеллюлозу.

57. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-56, где 70% или более ингибитора оксидазы D-аминокислоты растворяется не позже, чем за 30 мин при проведении первого исследования растворения с использованием первой методики с применением лопастной мешалки.

58. Пероральный твердый препарат по варианту осуществления 57, где первая методика с применением лопастной мешалки включает перемешивание при 75 об/мин с применением 900 мл 0,05 моль/л фосфатного буферного раствора (pH 6,8), содержащего 0,05% цетилтриметиламмонийбромида (СТАВ).

59. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-58, где 70% или более ингибитора оксидазы D-аминокислоты растворяется не позже, чем за 30 мин при проведении второго исследования растворения при использовании второй методики с применением лопастной мешалки, где ингибитор оксидазы D-аминокислоты хранили в течение 2 недель при 40°C/90% относительной влажности до проведения второго исследования растворения.

60. Пероральный твердый препарат по варианту осуществления 59, где вторая методика с применением лопастной мешалки включает перемешивание при 50 об/мин с применением 900 мл 0,05 моль/л фосфатного буферного раствора (pH 6,8), содержащего 0,1% додецилсульфата натрия (SDS).

61. Пероральный твердый препарат по любому из вариантов осуществления 1-60, где пероральный твердый препарат применяют для предупреждения или лечения заболевания, предупреждаемого или поддающегося лечению ингибитором оксидазы D-аминокислоты.

62. Пероральный твердый препарат по варианту осуществления 61, где заболевание, предупреждаемое или поддающееся лечению ингибитором оксидазы D-аминокислоты, выбрано из группы, включающей шизофрению и другие психическое расстройства, слабоумие и другие нарушения познавательной способности, тревожное нарушение, расстройства настроения, нарушения сна, нарушения, обычно впервые диагностирующиеся в раннем детстве, детстве или юношестве, боль, нейродегенеративные нарушения и атаксические нарушения.

63. Способ получения перорального твердого препарата по любому из вариантов осуществления 1-62, включающий:

смешивание ингибитора оксидазы D-аминокислоты и добавки с получением смеси;

гранулирование смеси с получением по меньшей мере одной гранулы;

смешивание по меньшей мере одной гранулы и L-НПС с получением по меньшей мере одной смешанной гранулы; и

прессование по меньшей мере одной смешанной гранулы

64. Способ по варианту осуществления 63, где смешивание ингибитора оксидазы D-аминокислоты и добавки дополнительно включает смешивание L-НПС с ингибитором оксидазы D-аминокислоты и добавкой.

65. Способ по варианту осуществления 63 или 64, где гранулирование смеси включает гранулирование с большим сдвиговым усилием.

66. Способ предупреждения или лечения заболевания, предупреждаемого или поддающегося лечению ингибитором оксидазы D-аминокислоты, включающий введение перорального твердого препарата по любому из вариантов осуществления 1-60 нуждающемуся в нем млекопитающему.

67. Способ по варианту осуществления 66, где заболевание, предупреждаемое или поддающееся лечению ингибитором оксидазы D-аминокислоты, выбрано из группы, включающей шизофрению и другие психическое расстройства, слабоумие и другие нарушения познавательной способности, тревожное нарушение, расстройства настроения, нарушения сна, нарушения, обычно впервые диагностирующиеся в раннем детстве, детстве или юношестве, боль, нейродегенеративные нарушения и атаксические нарушения.

Определения:

[00046] При использовании в настоящем изобретении объект в единственном числе означает один или большее количество этих объектов, например, "соединение" означает одно или большее количество соединений или по меньшей мере одно соединение если не

указано иное. Термины "один", "один или большее количество" и "по меньшей мере один" в настоящем изобретении используются взаимозаменяемым образом.

[00047] При использовании в настоящем изобретении термин "активный фармацевтический ингредиент" ("API"), "активный ингредиент" или "терапевтическое средство" означает биологически активное соединение.

[00048] При использовании в настоящем изобретении "добавка" или "добавка для препарата" означает носитель или инертный наполнитель, который применяется для приготовления фармацевтической композиции. Например, добавка обычно безопасна и включает носители и инертные наполнители, которые обычно считаются приемлемыми для применения в фармацевтике млекопитающих. В качестве неограничивающего примера добавки могут быть твердыми, полужидкими или жидкими материалами, которые в своем агрегатном состоянии могут служить в качестве разбавителя или среды для активного ингредиента. Некоторые примеры добавок приведены в Remington's Pharmaceutical Sciences и the Handbook of Pharmaceutical Excipients и включают разбавители, средства доставки, носители, основы для мазей, связующие, разрыхлители, смазывающие вещества, агенты, придающие скользкость, подсластители, вкусовые агенты, гелевые основы, матрицы для пролонгированного высвобождения, стабилизирующие агенты, консерванты, растворители, суспендирующие агенты, буферы, эмульгаторы, красители, пропелленты, агенты для нанесения покрытия и др.

[00049] При использовании в настоящем изобретении "введение" API субъекту (например, млекопитающему) означает любой путь (например, пероральная доставка) введения или доставки API субъекту. Введение включает самостоятельное введение и введение другим лицом.

[00050] При использовании в настоящем изобретении "патологическое состояние", "нарушение" или "заболевание" относится к любому нездоровому или аномальному состоянию.

[00051] При использовании в настоящем изобретении "ядро таблетки" или "таблетка без покрытия" означает таблетку, полученную: прибавлением добавок, таких как наполнитель, связующее, разрыхлитель или смазывающее вещество к API (например, ингибитору DAAO); перемешивание; и прессование.

[00052] При использовании в настоящем изобретении "эффективное количество" или "эффективная доза" означает количество молекул, которое лечит после однократного или многократного введения субъекту, страдающему от патологического состояния. Эффективное количество может определить лечащий диагност путем использования известных методик и путем рассмотрения результатов, полученных при аналогичных

обстоятельствах . При определении эффективного количества лечащий диагност рассматривает множество факторов без ограничения: вид субъекта; его размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное наблюдающееся патологическое состояние, нарушение или заболевание; степень, вовлечение или тяжесть патологического состояния, нарушения или заболевания, ответ конкретного субъекта; конкретное вводимое соединение; путь введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранный режим введения; применение сопутствующего лечения; и другие сопутствующие обстоятельства.

[00053] При использовании в настоящем изобретении количество, выраженное в "мг [X]", где [X] означает API, означает полное количество в миллиграммах [X], вычисленное в пересчете на свободное основание [X]. Если [X] означает фармацевтически приемлемую соль, может содержаться эквивалентное количество одной или большего количества фармацевтически приемлемых солей соединения (I) в пересчете на массу его свободного основания.

[00054] При использовании в настоящем изобретении термин "увеличение" означает позитивное изменение не менее, чем на 5%, включая без ограничения позитивное изменение на 5%, позитивное изменение на 10%, позитивное изменение на 25%, позитивное изменение на 30%, позитивное изменение на 50%, позитивное изменение на 75% или позитивное изменение на 100%.

[00055] При использовании в настоящем изобретении "млекопитающее" означает одомашненных животных (например, собак, кошек и лошадей) и людей. В некоторых вариантах осуществления млекопитающим является человек.

[00056] При использовании в настоящем изобретении термин "модулировать" означает изменять позитивно или негативно. Неограниченные примеры модулирования включают изменение на 1%, изменение на 2%, изменение на 5%, изменение на 10%, изменение на 25%, изменение на 50%, изменение на 75% или изменение на 100%.

[00057] При использовании в настоящем изобретении термины "пациент" и "субъект" используются взаимозаменяемым образом и означают млекопитающего, такого как, например, человек.

[00058] При использовании в настоящем изобретении термин "уменьшение" означает негативное изменение не менее, чем на 5%, включая без ограничения негативное изменение на 5%, негативное изменение на 10%, негативное изменение на 25%, негативное изменение на 30%, негативное изменение на 50%, негативное изменение на 75% или негативное изменение на 100%.

[00059] При использовании в настоящем изобретении термин "лечить", или "лечение" при использовании в связи с заболеванием или патологическим состоянием включает любой эффект, например, ослабление, уменьшение, модулирование, облегчение или устранение, которое приводит к улучшению нарушения или патологического состояния. Улучшение или ослабление тяжести любого симптома нарушения или патологического состояния можно легко оценить по стандартным методикам и подходам, известным в данной области техники.

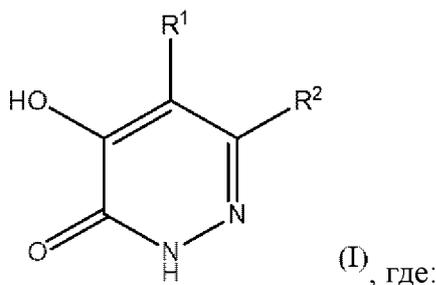
#### Пероральные твердые препараты

[00060] Некоторые варианты осуществления настоящего раскрытия относятся к пероральному твердому препарату, содержащему ингибитор оксидазы D-аминокислоты, гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (L-НПС) и добавку, где ингибитором оксидазы D-аминокислоты является производное пиридазинона.

[00061] Ингибиторы DAAO, которые являются производными пиридазинона можно получить по известным методикам, например, методикам описанным в WO 2013/027000, WO 2013/073577, WO 2014/096757, WO 2019/076329 или соответствующим методикам.

[00062] Дозированные формы перорального твердого препарата согласно настоящему раскрытию включают без ограничения гранулы, таблетки (например, ядра таблеток, таблетки с пленочным покрытием) и т. п.

[00063] В некоторых вариантах осуществления ингибитор DAAO выбран из числа соединений формулы (I):



R<sup>1</sup> означает водород, фтор или трифторметил;

R<sup>2</sup> выбран из числа групп -XYR<sup>3</sup>;

X и Y независимо выбраны из группы, включающей связь, кислород, -C(O), группы -S(O)<sub>n</sub>, группы -C(O)NR<sup>4</sup>, группы -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>, группы -



NR<sup>4</sup>,

и группы -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-, где:

X и Y оба не означают связь; и

если ни X, ни Y не означают связь, то по меньшей мере один из X и Y выбран из числа групп  $-CR^4R^5-$ ;

n равно 0, 1 или 2;

каждый  $R^4$  независимо выбран из группы, включающей водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы и  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкильные группы;

каждый  $R^5$  независимо выбран из группы, включающей водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкильные группы и  $=CH-$ ;

$R^3$  выбран из группы, включающей насыщенные или ненасыщенные карбоциклические или гетероциклические кольцевые системы, содержащие от 3 до 10 элементов, где кольцевая система необязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галогенидные группы, гидроксигруппу, цианогруппу, оксогруппу,  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы,  $C_2$ - $C_6$ -алкенильные группы,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ -гидроксиалкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигруппы,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкоксигруппы,  $C_1$ - $C_6$ -алкилтиогруппы,  $C_1$ - $C_6$ -алкилсульфинильные группы,  $C_1$ - $C_6$ -алкилсульфонильные группы,  $C_1$ - $C_6$ -алкилкарбонильные группы,  $C_1$ - $C_6$ -алкилкарбонилксигруппы,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксикарбонильные группы, аминогруппу, группы  $-CON(R^6)_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкиламиногруппы, ди- $(C_1$ - $C_6$ -алкил)аминогруппы,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильные группы,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкилоксигруппы,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкилметильные группы, группы  $-[O]_p-(CH_2)_q-O-R^7$ , и насыщенные или ненасыщенные гетероциклические кольца, содержащие от 4 до 6 элементов, необязательно замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей  $C_1$ - $C_4$ -алкильные группы и  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы;

каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, включающей водород и  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы;

p равно 0 или 1;

q равно 1, 2, 3 или 4; и

$R^7$  выбран из числа  $C_1$ - $C_6$ -алкильных групп, и их фармацевтически приемлемых солей.

[00064] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) выбрано из группы, включающей:

4-гидрокси-6-(2-фенилэтил)пиридазин-3(2H)-он;

6-[2-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

4-гидрокси-6-{2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил}пиридазин-3(2H)-он;

6-[(4-хлорбензил)сульфанил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

4-гидрокси-6-{2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил}пиридазин-3(2H)-он;  
6-[2-(3-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[2-(2-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[2-(3,5-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[2-(3,4-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-{2-[3-(трифторметокси)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-{2-[3-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-{2-[5-(трифторметил) пиридин-3-ил]этил}пиридазин-3(2H)-он;  
6-(2-циклогексилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(2-циклопропилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(2-циклопентилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-[2-(4-метоксициклогексил)этил]пиридазин-3(2H)-он;  
6-[2-(2,4-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-{2-[3-(дифторметил)фенил]этил}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-бензил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[2-(3-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-(1-фенилциклопропил)пиридазин-3(2H)-он;      4-[2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)этил]бензонитрил;  
6-[2-(3-фтор-4-метилфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[2-(4-фтор-3-метилфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[2-(4-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[2-(2-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-{2-[2-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он;  
6-(4-(дифторметокси)фенетил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(4-(трифторметокси)фенетил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(3-(дифторметокси)фенетил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[1-(4-фторфенил)циклопропил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[1-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-{1-[3-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он;  
6-((циклопропилметил)(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-((циклогексилметил)(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(3-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(4-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

6-(циклогексилметил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 6-(4-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 6-(2-хлор-6-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 6-(2-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 6-(3-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 6-(2-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 6-(4-метилбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 6-(3-метилбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 4-гидрокси-6-(3-(трифторметил)бензил)пиридазин-3(2H)-он;  
 4-гидрокси-6-[2-(оксан-4-ил)этил]пиридазин-3(2H)-он;  
 6-[[4-фторфенил)метил](метил)амино}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 6-[2-(2,6-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 6-[2-(2-хлор-6-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 6-{[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 6-(1-фенилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 6-(циклопропилметил)-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
 4-гидрокси-6-{1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
 6-{2-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
 6-{2-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
 6-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
 6-{2-[2,4-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
 6-{2-[3,4-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
 4-гидрокси-6-(3-метил-4-(трифторметил)фенетил)пиридазин-3(2H)-он;  
 3,4-бис(бензилокси)-6-((3-хлор-4-(трифторметил)фенил)этил)пиридазин;  
 4-гидрокси-6-{2-[2-метил-4-(трифторметил)фенил]этил}-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
 6-{2-[3,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он; и  
 6-{2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он.

[00065] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, включающей:

6-[2-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
 4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он (в настоящем описании иногда используется сокращенное обозначение "соединение (A)");  
 6-(4-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он; и  
 6-(2-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он.

[00066] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДААО выбран из группы, включающей:

- 4-гидрокси-6-(2-фенилэтил)пиридазин-3(2H)-он;
- 6-[2-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 4-гидрокси-6-{2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил} пиридазин-3(2H)-он;
- 6-[(4-хлорбензил)сульфанил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 4-гидрокси-6-{2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил} пиридазин-3(2H)-он;
- 6-[2-(3-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 6-[2-(2-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 6-[2-(3,5-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 6-[2-(3,4-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 4-гидрокси-6-{2-[3-(трифторметокси)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-он;
- 4-гидрокси-6-{2-[3-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-он;
- 4-гидрокси-6-{2-[5-(трифторметил) пиридин-3-ил]этил} пиридазин-3(2H)-он;
- 6-(2-циклогексилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 6-(2-циклопропилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 6-(2-циклопентилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 4-гидрокси-6-[2-(4-метоксициклогексил)этил]пиридазин-3(2H)-он;
- 6-[2-(2,4-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 6-{2-[3-(дифторметил)фенил]этил}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 6-бензил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 6-[2-(3-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 4-гидрокси-6-(1-фенилциклопропил)пиридазин-3(2H)-он;      4-[2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)этил]бензонитрил;
- 6-[2-(3-фтор-4-метилфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 6-[2-(4-фтор-3-метилфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 6-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 6-[2-(4-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 6-[2-(2-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 4-гидрокси-6-{2-[2-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-он;
- 6-(4-(дифторметокси)фенетил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 6-(4-(трифторметокси)фенетил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 6-(3-(дифторметокси)фенетил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 6-[1-(4-фторфенил)циклопропил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;
- 6-[1-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

4-гидрокси-6-{1-[3-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он;  
6-((циклопропилметил)(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-((циклогексилметил)(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(3-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(4-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(циклогексилметил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(4-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(2-хлор-6-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(2-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(3-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(2-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(4-метилбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(3-метилбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-(3-(трифторметил)бензил)пиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-[2-(оксан-4-ил)этил]пиридазин-3(2H)-он;  
6-{[(4-фторфенил)метил](метил)амино}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[2-(2,6-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-[2-(2-хлор-6-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-{[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(1-фенилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(циклопропилметил)-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
4-гидрокси-6-{1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
6-{2-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
6-{2-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
6-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
6-{2-[2,4-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
6-{2-[3,4-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
4-гидрокси-6-(3-метил-4-(трифторметил)фенетил)пиридазин-3(2H)-он;  
3,4-бис(бензилокси)-6-((3-хлор-4-(трифторметил)фенил)этил)пиридазин;  
4-гидрокси-6-{2-[2-метил-4-(трифторметил)фенил]этил}-2,3-дигидропиридазин-3-он;  
6-{2-[3,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он; и  
6-{2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-он и  
фармацевтически приемлемые соли любого из указанных выше.

[00067] В некоторых вариантах осуществления ингибитор DAAO выбран из группы, включающей:

6-[2-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;

4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он;

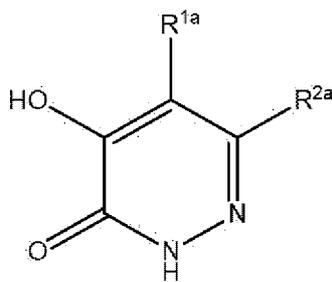
6-(4-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он; и

6-(2-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он и

фармацевтически приемлемые соли любого из указанных выше.

[00068] В некоторых вариантах осуществления ингибитор DAAO выбран из группы, включающей 4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитором DAAO является 4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он.

[00069] В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия, ингибитор DAAO выбран из числа соединений формулы (I)-а:



(I)-а, где:

$R^{1a}$  означает водород, фтор или трифторметил;

$R^{2a}$  выбран из группы, включающей  $C_2$ - $C_8$ -алкильные группы,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкильные группы и тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, или  $R^{2a}$  выбран из числа групп  $-NR^{3a}R^{4a}$ ;

$R^{3a}$  и  $R^{4a}$  независимо выбраны из группы, включающей водород и  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы, или  $R^{3a}$  и  $R^{4a}$  вместе со связанным с ними атомом азота образуют насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащие от 4 до 8 элементов, и каждая алкильная группа или гетероциклическое кольцо необязательно может быть замещено по меньшей мере одним заместителем; и

необязательные заместители  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  и  $R^{4a}$  независимо выбраны из группы, включающей галогенидные группы, гидроксигруппу, цианогруппу, карбоксигруппу,  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы, дифторметил, трифторметил,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигруппы, дифторметоксигруппу и трифторметоксигруппу, при условии, что соединение не представляет собой:

2,3-дигидро-4-гидрокси-6-морфолинопиридазин-3-он, или

6-амино-4-гидроксипиридазинон,

и их фармацевтически приемлемых солей.

[00070] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I)-а выбрано из группы, включающей:

6-этил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-(3-метилбутил)пиридазин-3(2H)-он;  
6-циклопропил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-(2-метилпропил)пиридазин-3(2H)-он;  
6-циклопентил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-циклогексил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-изопропилпиридазин-3(2H)-он;  
6-(азетидин-1-ил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(диметиламино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-(метил(пропил)амино)пиридазин-3(2H)-он;  
6-(этил(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-(пиперидин-1-ил)пиридазин-3(2H)-он;  
6-трет-бутил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он; и  
4-гидрокси-6-изопропилпиридазин-3(2H)-он.

[00071] В некоторых вариантах осуществления ингибитор DAAO выбран из группы, включающей:

6-этил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-(3-метилбутил)пиридазин-3(2H)-он;  
6-циклопропил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-(2-метилпропил)пиридазин-3(2H)-он;  
6-циклопентил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-циклогексил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-изопропилпиридазин-3(2H)-он;  
6-(азетидин-1-ил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
6-(диметиламино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-(метил(пропил)амино)пиридазин-3(2H)-он;  
6-(этил(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он;  
4-гидрокси-6-(пиперидин-1-ил)пиридазин-3(2H)-он;  
6-трет-бутил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он; и  
4-гидрокси-6-изопропилпиридазин-3(2H)-он и  
фармацевтически приемлемые соли любого из указанных выше.

[00072] Соли ингибиторов DAAO (например, соединение (A)) включают без ограничения фармацевтически приемлемые соли, такие как, например, соли с неорганическими кислотами, соли с органическими кислотами и соли с основными или кислыми аминокислотами.

[00073] Фармацевтически приемлемые соли ингибиторов DAAO (например, соединения формулы (I) или формулы (I)-а) включают без ограничения соли присоединения с кислотами, которые можно получить с использованием неорганической кислоты или органической кислоты, такие как, например, гидрохлориды, гидробромиды, бензолсульфонат (безилат), сахаринат (например, моносахаринат), трифторацетат, сульфат, нитрат, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, лактат, цитрат, пируват, сукцинат, валерат, пропаноат, бутаноат, малонат, оксалат, 1-гидрокси-2-натфилат (ксинафоат), метансульфонат или п-толуолсульфонат.

[00074] Неограничивающие примеры солей с неорганическими кислотами включают соли с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой и т. п.

[00075] Неограничивающие примеры солей с органическими кислотами включают соли с бензойной кислотой, муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой кислотой и т. п.

[00076] Неограничивающие примеры солей с основными аминокислотами включают соли с аргинином, лизином, орнитином и т. п. и неограничивающие примеры солей с кислыми аминокислотами включают соли с аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой и т. п.

[00077] В некоторых вариантах осуществления соединение (A) может находиться в форме сольвата (например, гидрата) или несольвата (например, негидрата).

[00078] В некоторых вариантах осуществления соединение (A) может находиться в аморфной форме или в кристаллической форме, например, в кристаллической форме, описанной в WO 2013/027000.

[00079] В некоторых вариантах осуществления соединение (A) может быть мечено изотопом (например,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ ). Например, в некоторых вариантах осуществления при указании на соединение (A) можно использовать дейтерийсодержащие аналоги соединения (A), полученные превращением  $^1\text{H}$  в  $^2\text{H}$  (D).

[00080] Неограничивающие примеры перорального твердого препарата согласно настоящему раскрытию включают таблетки (включая таблетки с покрытием из сахара и таблетки с пленочным покрытием), пилюли, гранулы, капсулы и т. п. В некоторых вариантах осуществления пероральным твердым препаратом является таблетка.

[00081] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит от 10 мг до 1000 мг ингибитора DAAO (например, соединение (A)) в единице препарата (разовой дозе) (например, в таблетке), например, 50 мг до 600 мг ингибитора DAAO в единице препарата или 100 мг до 500 мг ингибитора DAAO в единице препарата.

[00082] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит 50, 100, 125, 200, 250, 300, 400, 500 или 600 мг ингибитора DAAO (например, соединение (A)) в единице препарата (разовой дозе) (например, в таблетке). В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит 125 мг ингибитора DAAO (например, соединение (A)) в единице препарата. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит 250 мг ингибитора DAAO (например, соединение (A)) в единице препарата.

[00083] В некоторых вариантах осуществления содержание ингибитора DAAO (например, соединение (A)) в пероральном твердом препарате составляет от 1% до 65 мас.%, например, от 20% до 65 мас.%, от 30% до 65 мас.%, от 20% до 60 мас.% или от 30% до 60 мас.%.

[00084] На гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (L-НРС), использующуюся в пероральных твердых препаратах согласно настоящему раскрытию, не налагаются особые ограничения, если ее используют в качестве фармацевтической добавки. Один тип L-НРС можно использовать по отдельности или два или большее количество типов L-НРС можно использовать в комбинации.

[00085] При использовании в настоящем изобретении низкая степень замещения означает, что после сушки, L-НРС содержит от 5,0% до 16,0% гидроксипропоксигрупп в пересчете на массу в сухом состоянии. В некоторых вариантах осуществления L-НРС содержит от 8% до 14%, например, 11%, гидроксипропоксигрупп в пересчете на массу в сухом состоянии.

[00086] Неограничивающие примеры L-НРС включают L-НРС LH-11, LH-21, LH-31, LH-22, LH-32 (Shin-Etsu Chemical (Co., Ltd.)) и т. п. В некоторых вариантах осуществления L-НРС представляет собой L-НРС LH-21 (Shin-Etsu Chemical (Co., Ltd.)).

[00087] В некоторых вариантах осуществления содержание L-НРС в пероральном твердом препарате составляет от 1% до 20 мас.%, например, от 3% до 15 мас.%.

[00088] В некоторых вариантах осуществления содержание L-НПС в пероральном твердом препарате составляет 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% или 15 мас. %.

[00089] В некоторых вариантах осуществления добавки выбраны из группы, включающей фармацевтически приемлемые носители. Разные органические или неорганические вещества-носители, обычно используемые в качестве материалов для препаратов можно использовать в качестве фармацевтически приемлемых носителей и эти вещества можно объединять в подходящих количествах, например, наполнители, связующие, разрыхлители, смазывающие вещества, агенты, придающие скользкость, красители, регуляторы рН, поверхностно-активные вещества, стабилизаторы, подкислители, подсластители, вкусовые добавки, агенты для нанесения покрытия и добавки для покрытия.

[00090] В некоторых вариантах осуществления добавки выбраны из группы, включающей наполнители, связующие, разрыхлители, смазывающие вещества и комбинации любых из указанных выше.

[00091] Неограничивающие примеры наполнителей включают: маннит (например, D-маннит {например, PEARLITOL 50С (название продукта); Roquette Co.}); микрокристаллическая целлюлоза (например, CEOLUS PH-101 (название продукта); Asahi Kasei (Co., Ltd.)); крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, предварительно частично желатинизированный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и пористый крахмал; безводный фосфат кальция; осажденный карбонат кальция; силикат кальция; безводная лактоза; и гидрат лактозы. В некоторых вариантах осуществления наполнителем является D-маннит. В некоторых вариантах осуществления наполнителем является микрокристаллическая целлюлоза.

[00092] В некоторых вариантах осуществления содержание наполнителя составляет от 10% до 85 мас. %, например, от 10% до 70 мас. %, от 10% до 66 мас. %, от 10% до 65 мас. %, от 25% до 85 мас. %, от 25% до 70 мас. %, от 25% до 66 мас. %, от 25% до 65 мас. %, от 20% до 85 мас. %, от 20% до 70 мас. %, от 20% до 66 мас. % или от 20% до 65 мас. %.

[00093] Связующее может быть добавкой, которая придает связывающую способность для частиц во время сухого или мокрого гранулирования или прямого прессования, такой как, например, микрокристаллическая целлюлоза [например, микрокристаллическая целлюлоза {например, CEOLUS KG-802 (марка: KG-802) (название продукта); CEOLUS PH-302 (марка: PH-302) (название продукта); Asahi Kasei (Co., Ltd.)}, микрокристаллическая целлюлоза (гранулы), микрокристаллическая

целлюлоза (мелкие частицы)], гидроксипропилцеллюлоза [например, марка: L, SL, SSL (название продукта); NIPPON SODA (CO., LTD.)], гидроксипропилметилцеллюлоза [например, гипромеллоза 2910, TC-5 (марка: E, M, R) (название продукта); Shin-Etsu Chemical (Co., Ltd.)], повидон (поливинилпирролидон) и коповидон. В некоторых вариантах осуществления связующим является гидроксипропилцеллюлоза.

[00094] В некоторых вариантах осуществления содержание связующего составляет от 0,5% до 20 мас.%, например, от 1% до 10 мас.%.

[00095] Неограничивающие примеры разрыхлителей включают кукурузный крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевую соль карбоксиметилкрахмала, натриевую соль кроскармеллозы (например, Ac-Di-Sol (название продукта)), кросповидон, гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (L-НРС), гидроксипропилкрахмал и предварительно частично желатинизированный крахмал.

[00096] В некоторых вариантах осуществления содержание разрыхлителя составляет от 1% до 20 мас.%, например, от 2% до 15 мас.%.

[00097] Неограничивающие примеры смазывающих веществ включают стеарат магния, стеарат кальция, тальк, эфир сахарозы и жирной кислоты и стеарилфумарат натрия. В некоторых вариантах осуществления смазывающим веществом является стеарат магния.

[00098] В некоторых вариантах осуществления содержание смазывающего вещества составляет от 0,1% до 5 мас.%, например, от 0,2% до 3 мас.%.

[00099] Неограничивающие примеры агентов, придающих скользкость включают тальк, легкую безводную кремниевую кислоту, гидратированный диоксид кремния и алюмометасиликат магния.

[000100] Неограничивающие примеры красителей включают пищевые пигменты, такие как food yellow 5, food red 2 и food blue 2, пищевые лаковые пигменты, красный оксид железа(III) и желтый оксид железа(III).

[000101] Неограничивающие примеры агентов для нанесения покрытия включают агент из сахара для нанесения покрытия, растворимый в воде агент для нанесения пленочного покрытия, агент для нанесения энтеросолубильного пленочного покрытия и агент для нанесения пленочного покрытия пролонгированного высвобождения.

[000102] Неограничивающие примеры растворимых в воде агентов для нанесения пленочного покрытия включают полимеры на основе целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза [например, марка: L, SL, SSL (название продукта); NIPPON SODA (CO., LTD.)], гидроксипропилметилцеллюлоза [например, гипромеллоза 2910, TC-5

(марка: E, M, R) (название продукта); Shin-Etsu Chemical (Co., Ltd.)), гидроксипропилцеллюлоза и метилгидроксипропилцеллюлоза; синтетические полимеры, такие как диэтиламиноацетат поливинилацетата, аминоалкилметакрилатный сополимер E [EUDRAGIT E (название продукта)] и поливинилпирролидон; и полисахариды, такие как пуллулан. Растворимый в воде агент для нанесения пленочного покрытия позволяет получить пленочное покрытие на водной основе, которое не влияет на профиль растворения перорального твердого препарата.

[000103] Добавки для покрытия включают без ограничения светозащитные агенты, такие как оксид титана; агенты, придающие скользкость, такие как тальк; красители, такие как красный оксид железа(III) и желтый оксид железа(III); пластификаторы, такие как полиэтиленгликоль (например, макрогол 6000), триэтилцитрат, касторовое масло и полисорбаты; и органические кислоты, такие как лимонная кислота, винная кислота, яблочная кислота и аскорбиновая кислота.

[000104] Неограничивающие примеры агентов для нанесения покрытия включают OPADRY YELLOW (Colorcon Japan), OPADRY RED (Colorcon Japan), гипромеллоза TC-5R (Shin-Etsu Chemical (Co., Ltd.)), диоксид титана, красный оксид железа(III) и желтый оксид железа(III).

[000105] Одну или большее количество указанных выше добавок можно использовать в пероральном твердом препарате согласно настоящему раскрытию в разных соотношениях.

[000106] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит:

- от 30% до 60 мас.% соединения (A);
- от 3% до 15 мас.% L-НПС;
- от 15% до 65 мас.% наполнителя;
- от 1% до 10 мас.% связующего; и
- от 0,2% до 3 мас.% смазывающего вещества.

[000107] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит:

- от 3% до 60 мас.% соединения (A);
- от 3% до 15 мас.% L-НПС;
- от 15% до 85 мас.% наполнителя;
- от 1% до 10 мас.% связующего; и
- от 0,2% до 3 мас.% смазывающего вещества.

[000108] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит:

от 20% до 60 мас.% соединения (А);  
от 3% до 15 мас.% L-НПС;  
от 25% до 85 мас.% наполнителя;  
от 1% до 10 мас.% связующего; и  
от 0,2% до 3 мас.% смазывающего вещества.

[000109] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит:

от 20% до 60 мас.% соединения (А);  
от 3% до 15 мас.% L-НПС;  
от 25% до 66 мас.% наполнителя;  
от 1% до 10 мас.% связующего; и  
от 0,2% до 3 мас.% смазывающего вещества.

[000110] В некоторых вариантах осуществления наполнителем является маннит и микрокристаллическая целлюлоза.

[000111] В некоторых вариантах осуществления связующим является гидроксипропилцеллюлоза.

[000112] В некоторых вариантах осуществления смазывающим веществом является стеарат магния.

[000113] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат дополнительно содержит пленочное покрытие. В некоторых вариантах осуществления пленочное покрытие содержит агент для нанесения покрытия и добавку для покрытия. В некоторых вариантах осуществления пленочное покрытие содержит агент для нанесения покрытия и светозащитный агент. В некоторых вариантах осуществления пленочное покрытие содержит агент для нанесения покрытия, светозащитный агент и краситель. В некоторых вариантах осуществления агентом для покрытия является гидроксипропилметилцеллюлоза.

[000114] В некоторых вариантах осуществления пленочное покрытие содержит гидроксипропилметилцеллюлозу, диоксид титана и гидроксипропилцеллюлозу.

[000115] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит:

от 30% до 60 мас.% соединения (А);  
от 3% до 15 мас.% L-НПС;  
от 10% до 50 мас.% маннита;

от 5% до 15 мас.% микрокристаллической целлюлозы;  
от 1% до 10 мас.% гидроксипропилцеллюлозы; и  
от 0,2% до 3 мас.% стеарата магния.

[000116] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит:

от 3% до 60 мас.% соединения (А);  
от 3% до 15 мас.% L-НПС;  
от 10% до 75 мас.% маннита;  
от 5% до 15 мас.% микрокристаллической целлюлозы;  
от 1% до 10 мас.% гидроксипропилцеллюлозы; и  
от 0,2% до 3 мас.% стеарата магния.

[000117] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит:

от 20% до 60 мас.% соединения (А);  
от 3% до 15 мас.% L-НПС;  
от 15% до 75 мас.% маннита;  
от 5% до 15 мас.% микрокристаллической целлюлозы;  
от 1% до 10 мас.% гидроксипропилцеллюлозы; и  
от 0,2% до 3 мас.% стеарата магния.

[000118] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит:

от 20% до 60 мас.% соединения (А);  
от 3% до 15 мас.% L-НПС;  
от 15% до 60 мас.% маннита;  
от 5% до 15 мас.% микрокристаллической целлюлозы;  
от 1% до 10 мас.% гидроксипропилцеллюлозы; и  
от 0,2% до 3 мас.% стеарата магния.

[000119] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат дополнительно содержит пленочное покрытие. В некоторых вариантах осуществления пленочное покрытие содержит агент для нанесения покрытия и добавку для покрытия. В некоторых вариантах осуществления пленочное покрытие содержит агент для нанесения покрытия и светозащитный агент. В некоторых вариантах осуществления пленочное покрытие содержит агент для нанесения покрытия, светозащитный агент и краситель. В некоторых вариантах осуществления агентом для покрытия является гидроксипропилметилцеллюлоза.

### Растворение пероральных твердых препаратов

[000120] В некоторых вариантах осуществления при проведении исследования растворения перорального твердого препарата согласно настоящему раскрытию с использованием методики с применением лопастной мешалки (75 об/мин, с применением 900 мл 0,05 моль/л фосфатного буферного раствора (pH 6,8), содержащего 0,05% цетилтриметиламмонийбромида (СТАВ)), 70% или более, например, 75% или более ингибитора оксидазы D-аминокислоты растворяется не позже, чем за 30 мин.

[000121] В некоторых вариантах осуществления при проведении исследования растворения перорального твердого препарата согласно настоящему раскрытию с использованием методики с применением лопастной мешалки (75 об/мин, с применением 900 мл 0,05 моль/л фосфатного буферного раствора (pH 6,8), содержащего 0,5% додецилсульфата натрия (SDS)), 70% или более, например, 75% или более ингибитора оксидазы D-аминокислоты растворяется не позже, чем за 30 мин.

[000122] В некоторых вариантах осуществления при проведении исследования растворения перорального твердого препарата согласно настоящему раскрытию с использованием методики с применением лопастной мешалки (50 об/мин, с применением 900 мл 0,05 моль/л фосфатного буферного раствора (pH 6,8), содержащего 0,1% додецилсульфата натрия (SDS)) после хранения в течение 2 недель при 40°C/90% относительной влажности, 70% или более, например, 75% или более, ингибитора оксидазы D-аминокислоты растворяется не позже, чем за 30 мин. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат помещали в стеклянный флакон и хранили без крышки в течение 2 недель при 40°C/90% относительной влажности до проведения исследования растворения.

[000123] В некоторых вариантах осуществления при проведении исследования растворения перорального твердого препарата согласно настоящему раскрытию с использованием методики с применением лопастной мешалки (50 об/мин, с применением 900 мл 0,05 моль/л фосфатного буферного раствора (pH 6,8)) после хранения в течение 2 недель при 40°C/90% относительной влажности, 70% или более, например, 75% или более, ингибитора оксидазы D-аминокислоты растворяется не позже, чем за 30 мин. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат помещали в стеклянный флакон и хранили без крышки в течение 2 недель при 40°C/90% относительной влажности до проведения исследования растворения.

[000124] В настоящем описании в методике с применением лопастной мешалки проводят измерения в соответствии с методикой исследования растворения (методика с применением лопастной мешалки, аппарат 2) общей методики исследования Фармакопей

Японии 17-е издание, за исключением условий, специально указанных в настоящем изобретении.

#### Способы получения пероральных твердых препаратов

[000125] Пероральный твердый препарат согласно настоящему раскрытию можно получить по обычной методике, использующейся в области фармацевтических препаратов.

[000126] Например, пероральный твердый препарат согласно настоящему раскрытию можно получить путем объединения операций, таких как гранулирование, смешивание, прессование (например, компрессионное формование) и нанесение покрытия.

[000127] В некоторых вариантах осуществления гранулирование проводят с использованием, например, гранулятора, такого как гранулятор с большим сдвиговым усилием, гранулятор с псевдооживленным слоем или сухой гранулятор.

[000128] В некоторых вариантах осуществления смешивание проводят с использованием, например, смесителя, такого как V-образный смеситель или барабанный смеситель.

[000129] В некоторых вариантах осуществления прессование (компрессионное формование) проводят путем, например, прессования таблеток, обычно при усилии прессования, равном от 0,3 до 35 кН, с использованием однотоаблеточного пресса, ротационного таблеточного пресса и т. п.

[000130] В некоторых вариантах осуществления покрытие наносят, например, с применением устройства для нанесения пленочного покрытия вместе с агентом для покрытия и добавкой для покрытия, описанными выше.

[000131] В некоторых вариантах осуществления, если пероральным твердым препаратом согласно настоящему раскрытию является таблетка, таблетка содержит пленочное покрытие для улучшения проглатываемости, твердости препарата и т. п.

[000132] Неограничивающие примеры агентов для нанесения покрытия и добавки для покрытия, использующихся для пленочных покрытий, включают материалы, аналогичные, описанным выше.

[000133] В некоторых вариантах осуществления, если таблетка согласно настоящему раскрытию содержит пленочное покрытие, слой пленочного покрытия образуют при отношении, составляющем от 1 до 10 мас.част., например, от 2 до 6 мас.част. в пересчете на 100 мас.част. таблетки.

[000134] В некоторых вариантах осуществления, если пероральный твердый препарат согласно настоящему раскрытию является таблеткой с пленочным покрытием,

содержание ингибитора DAAO (например, соединение (A)), L-НПС и добавки в таблетке без покрытия до нанесения пленочного покрытия находится в описанном выше диапазоне.

[000135] Например, пероральный твердый препарат согласно настоящему раскрытию можно получить по следующим стадиям получения. В некоторых вариантах осуществления каждое сырье на стадиях получения, указанных ниже, используют так, чтобы содержание в конечном полученном пероральном твердом препарате было таким, как указано выше.

[000136] В некоторых вариантах осуществления способ получения перорального твердого препарата согласно настоящему раскрытию включает:

смешивание ингибитора DAAO и добавки с получением смеси;

гранулирование смеси с получением по меньшей мере одной гранулы;

смешивание по меньшей мере одной гранулы и L-НПС с получением по меньшей мере одной смешанной гранулы; и

прессование по меньшей мере одной смешанной гранулы

[000137] В некоторых вариантах осуществления ингибитор DAAO (например, соединение (A)) и добавку смешивают. В некоторых вариантах осуществления добавки выбраны из группы, включающей наполнители, связующие, разрыхлители, смазывающие вещества и комбинации любых из указанных выше. В некоторых вариантах осуществления смешивание проводят с использованием, например, смесителя, такого как V-образный смеситель или барабанный смеситель. В некоторых вариантах осуществления смешивание проводят с использованием гранулятора, такого как гранулятор с большим сдвиговым усилием, гранулятор с псевдооживленным слоем или сухой гранулятор.

[000138] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит L-НПС в гранулированной порции и негранулированной порции для улучшения растворения. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способ включает смешивание ингибитора DAAO, L-НПС и добавки. В некоторых вариантах осуществления, если L-НПС содержится в гранулированной порции и негранулированной порции перорального твердого препарата, от 10% до 75 мас.%, например, от 40% до 60 мас.% от полного количества L-НПС содержится в гранулированной порции.

[000139] В некоторых вариантах осуществления смесь гранулируют с использованием связующего (например, гидроксипропилцеллюлозы) и при желании размальывают. В некоторых вариантах осуществления гранулирование можно провести с использованием, например, методики гранулирования с большим сдвиговым усилием (методика гранулирования с большим сдвиговым усилием), методики гранулирования в

псевдооживленном слое (методика гранулирования в псевдооживленном слое), методики сухого гранулирования (методика сухого гранулирования) и т. п. В некоторых вариантах осуществления при использовании методики гранулирования в псевдооживленном слое смесь гранулируют при опрыскивании жидкостью, в которой связующее растворено или диспергировано в растворителе или дисперсионной среде (например, воде), сушат и при необходимости размалывают и получают гранулы. В некоторых вариантах осуществления при использовании методики гранулирования с большим сдвиговым усилием жидкость, такую как вода при перемешивании добавляют к смеси, содержащей связующее, и проводят гранулирование, сушку и при необходимости размол и получают гранулы. В некоторых вариантах осуществления методику гранулирования с большим сдвиговым усилием используют для увеличения содержания ингибитора ДААО.

[000140] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одну гранулу смешивают с L-НПС и необязательно с добавкой (например, смазывающим веществом (например, стеаратом магния)) с получением по меньшей мере одной смешанной гранулы. При использовании в настоящем изобретении "смешанная гранула" означает смесь, содержащую гранулу и L-НПС. В некоторых вариантах осуществления смешивание проводят с использованием, например, смесителя, такого как V-образный смеситель или барабанный смеситель.

[000141] В некоторых вариантах осуществления прессование (компрессионное формование) проводят путем, например, прессования по меньшей мере одной смешанной гранулы при усилении прессования, равном от 3 до 35 кН, с использованием однотоаблеточного пресса, ротационного таблеточного пресса и т. п. Кроме того, пероральный твердый препарат согласно настоящему раскрытию можно получить при желании путем сушки.

[000142] В некоторых вариантах осуществления таблетку с пленочным покрытием получают путем распыления образующего пленочное покрытие раствора или суспензии на ядро таблетки (т. е. таблетку без покрытия), полученное по описанной выше методике.

[000143] В некоторых вариантах осуществления таблетку с пленочным покрытием можно получить, например, путем использования устройства для нанесения пленочного покрытия и т. п. для распыления водного раствора или суспензии образующего пленочное покрытие агента (например, образующего пленочное покрытие агента, такого как гипромеллоза 2910, пластификатора, такого как макрогол 6000, и смеси пигментов, таких как оксид титана, красный оксид железа(III) и желтый оксид железа(III)) на ядро таблетки, полученное по описанной выше методике и образования покрытия на ядре таблетки.

[000144] В некоторых вариантах осуществления пероральным твердым препаратом согласно настоящему раскрытию является таблетка, содержащая от 75% до 100 мас.%, например, от 80% до 98 мас.%, например, от 85% до 95 мас.% по меньшей мере одной гранулы.

[000145] При использовании в настоящем изобретении гранулы означают частицы, обладающие в основном одинаковой формой и размером, которые получают путем гранулирования сырья, такого как порошок, комочки, раствор или расплавленная жидкость, с использованием методики мокрого гранулирования, методики сухого гранулирования, методики теплового гранулирования и т. п.

[000146] В некоторых вариантах осуществления масса перорального твердого препарата согласно настоящему раскрытию в единице препарата (разовой дозе) (например, в таблетке) равна от 50 до 2000 мг, например, от 100 до 1000 мг.

#### Терапевтические способы

[000147] Пероральные твердые препараты согласно настоящему раскрытию могут быть полезны в качестве лекарственных средств, в особенности лекарственных средств для ингибирования фермента оксидазы D-аминокислоты (DAAO). Поскольку пероральные твердые препараты согласно настоящему раскрытию могут обладать низкой токсичностью и малым числом побочных эффектов, их можно использовать в качестве лекарственных средств для предупреждения или лечения заболеваний, предупреждаемых или поддающихся лечению ингибиторами DAAO у млекопитающих (например, людей, крупного рогатого скота, лошадей, свиней, собак, кошек, обезьян, мышей и крыс, и, например, людей).

[000148] Заболевания, предупреждаемые или поддающиеся лечению ингибиторами DAAO включают без ограничения шизофрению и другие психические расстройства (например, психические расстройства и психическое заболевание), слабоумие и другие нарушения познавательной способности, тревожное нарушение (например, генерализованное тревожное нарушение), расстройства настроения (например, депрессивное нарушение, большое депрессивное расстройство, биполярные расстройства, включая биполярные расстройства I и II, биполярная мания и биполярная депрессия), нарушения сна, нарушения, обычно впервые диагностирующиеся в раннем детстве, детстве или юности (например, синдром нарушения внимания, нарушение аутистического спектра и деструктивное нарушение поведения), боль (например, невропатическая боль), нейродегенеративные нарушения (например, болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера), атаксические нарушения (в частности, атаксия Фридрейха или спинально-церебеллярная атаксия) и т. п.

[000149] Неограничивающие примеры заболеваний, предупреждаемых или поддающихся лечению ингибиторами DAAO включают позитивные симптомы шизофрении, шизофреноподобное расстройство или шизоаффективное расстройство (например, голоса или галлюцинации), нарушения познавательной способности (например, слабоумие и затруднения при обучении) и боль (например, невропатическая боль).

[000150] Настоящее раскрытие также относится к способу лечения по меньшей мере одного симптома или патологического состояния, связанного со следующими: шизофрения, шизофреноподобное расстройство, шизоаффективное расстройство и другие психические расстройства (например, психические расстройства и психическое заболевание), слабоумие и нарушения познавательной способности, тревожное нарушение (например, генерализованное тревожное нарушение), расстройства настроения (например, депрессивное нарушение, большое депрессивное расстройство, биполярные расстройства, включая биполярные расстройства I и II, биполярная мания и биполярная депрессия), нарушения сна, нарушения, обычно впервые диагностирующиеся в раннем детстве, детстве или юношестве (например, синдром нарушения внимания, нарушение аутистического спектра и деструктивное нарушение поведения), боль (например, невропатическая боль), нейродегенеративные нарушения (например, болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера), атаксическое нарушение (в частности, атаксия Фридрейха или спинально-церебеллярная атаксия), включающему введение перорального твердого препарата согласно настоящему раскрытию, содержащего терапевтически эффективное количество ингибитора DAAO нуждающемуся в нем млекопитающему.

[000151] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один симптом или патологическое состояние выбрано из группы, включающей позитивные и негативные психологические симптомы, обычно связанные с состоянием тревоги, волнение, враждебность, паника, пищевые расстройства, эмоциональные симптомы, симптомы настроения, психические расстройства и нейродегенеративные нарушения.

[000152] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат согласно настоящему раскрытию перорально вводят млекопитающему. В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат согласно настоящему раскрытию можно безопасно вводить перорально млекопитающему.

[000153] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат содержит эффективное количество ингибитора DAAO (например, соединение (A)) в качестве активного фармацевтического ингредиента. Например, в некоторых вариантах осуществления эффективное количество для одного взрослого (с массой тела, равной 60

кг) равно от 1 мг до 1000 мг, например, от 25 мг до 600 мг, например, от 50 мг до 550 мг, например, от 100 мг до 500 мг ингибитора DAAO (например, соединения (A)) за одно введение.

[000154] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат применим для введения большой дозы ингибитора DAAO (например, соединения (A)) млекопитающему. В некоторых вариантах осуществления твердый препарат согласно настоящему раскрытию вводят млекопитающему один раз в сутки.

[000155] Размер перорального твердого препарата согласно настоящему раскрытию может меняться в зависимости от формы перорального твердого препарата (например, круглая форма, форма капли, овальная форма и т. п.). В некоторых вариантах осуществления размер подходит для введения пациенту.

[000156] Неограничивающие примеры перорального твердого препарата согласно настоящему раскрытию включают:

таблетку, содержащую 10 мг до 1000 мг соединения (A) на таблетку; и

таблетку, содержащую 10, 25, 50, 100, 125, 200, 250, 300, 400, 500, или 600 мг соединения (A) на таблетку.

#### Комбинации

[000157] Пероральный твердый препарат согласно настоящему раскрытию можно использовать в комбинации с одним или большим количеством других типов лекарственных средств, что ниже в настоящем изобретении может называться, как "комбинированное лекарственное средство".

[000158] Комбинированные лекарственные средства включают другие лекарственные средства и/или D-серин (D-SER), использующийся для лечения заболевания или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления комбинированные лекарственные средства можно выбрать из числа следующих.

(i) Антидепрессанты, такие как, например, амитриптилин, амоксапин, бупропион, циталопрам, кломипрамин, дезипрамин, доксепин, дулоксетин, элзасонан, эсциталопрам, флувоксамин, флуоксетин, гепирон, имипрамин, ипсапирон, мапротилин, нортриптилин, нефазодон, пароксетин, фенелзин, протриптилин, ребоксетин, робаизотан, сертралин, сибутрамин, тионизоксетин, транилципромин, тразодон, тримипрамин, венлафаксин, его эквиваленты, фармацевтически активные изомеры (один или множество) и/или метаболиты (один или множество) и т. п.;

(ii) Атипичные антипсихотические средства, такие как, например, кветиапин и их фармацевтически активные изомеры (один или множество) и/или метаболиты (один или множество);

- (iii) Антипсихотические средства, такие как, например, амисульприд, аripипразол, азеналин, бензизоксидил, бифепрунокс, карбамазепин, клозапин, хлорпромазин, дебенапин, дивалпрокс, дулоксетин, эзопиклон, галоперидол, илоперидон, ламотриджин, локсапин, мезоридазин, оланзапин, палиперидон, перлапин, перфеназин, фенотиазин, фенилбутилпиперидин, пимозид, прохлорперазин, рisperидон, сертиндол, сульпирид, супроклон, суриклон, тиоридазин, трифлуоперазин, триметозин, вальпроат, вальпроевая кислота, зопиклон, зотепин, zipрасидон, его эквиваленты, фармацевтически активные изомеры (один или множество) и/или метаболиты (один или множество) и т. п.;
- (iv) Лекарственные средства против состояния тревоги, такие как, например, алнеспирон, азапироны, бензодиазепины, барбитураты, его эквиваленты, фармацевтически активные изомеры (один или множество) и/или метаболиты (один или множество) и т. п. Примеры лекарственных средств против состояния тревоги включают адиназолам, алпразолам, балезепам, бентазепам, бромазепам, бротизолам, буспирон, клоназепам, клоразепат, хлордiazепоксид, ципразепам, diaзепам, дифенгидрамин, эстазолам, фенобам, флунизепам, флуразепам, фозазепам, лоразепам, лорметазепам, мепробамат, мидазолам, нитразепам, оксазепам, празепам, квазепам, реклазепам, траказолат, треппам, темазепам, триазолам, улдазепам, золазепам, его эквиваленты, фармацевтически активные изомеры (один или множество) и/или метаболиты (один или множество);
- (v) Противосудорожные средства, такие как, например, карбамазепин, вальпроат, ламотриджин и габапентин, его эквиваленты, фармацевтически активные изомеры (один или множество) и/или метаболиты (один или множество) и т. п.;
- (vi) Терапевтические средства для лечения болезни Альцгеймера, такие как, например, донепезил, мемантин, такрин, его эквиваленты, фармацевтически активные изомеры (один или множество) и/или метаболиты (один или множество) и т. п.;
- (vii) Терапевтические средства для лечения болезни Паркинсона, такие как, например, депренил, L-допа, реквип и мирапекс, ингибиторы моноаминоксидазы В-типа (MAO-B), такие как, например, селегилин и разагилин, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (COMT), такие как, например, тасмар, ингибиторы А-2, ингибиторы обратного захвата допамина, антагонист NMDAs, агонисты никотина, агонисты допамина, ингибиторы нейрональной синтазы оксида азота, его эквиваленты, фармацевтически активные изомеры (один или множество) и/или метаболиты (один или множество) и т. п.;
- (viii) Лекарственные средства для лечения мигреней, такие как, например, алмотриптан, амантадин, бромокриптин, буталбитал, каберголин, дихлоралфеназон, элетриптан, фроватриптан, лизурид, наратриптан, перголид, прамипексол, ризатриптан, ропинирол,

суматриптан, золмитриптан, зомитриптан, его эквиваленты, фармацевтически активные изомеры (один или множество) и/или метаболиты (один или множество) и т. п.;

(ix) Терапевтические средства для лечения инфаркта головного мозга, такие как, например, абциксимаб, активаза, NXY-059, цитиколин, кробенетин, дезмотеплас, репинотан, траксопродил, его эквиваленты, фармацевтически активные изомеры (один или множество) и/или метаболиты (один или множество) и т. п.;

(x) Терапевтические средства для лечения недержания мочи, такие как, например, дарафенацин, флавоксат, оксибутинин, пропиверин, робалзотан, солифенацин, толтеродин, его эквиваленты, фармацевтически активные изомеры (один или множество) и/или метаболиты (один или множество) и т. п.;

(xi) Терапевтические средства для лечения невропатической боли, такие как, например, габапентин, лидодерм, прегабалин, его эквиваленты, фармацевтически активные изомеры (один или множество) и/или метаболиты (один или множество) и т. п.;

(xii) Терапевтические средства для лечения ноцицептивной боли, такие как, например, целекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, диклофенак, локсопрофен, напроксен, парацетамол, его эквиваленты, фармацевтически активные изомеры (один или множество) и/или метаболиты (один или множество) и т. п.;

(xiii) Терапевтические средства для лечения инсомнии, такие как, например, аллобарбитал, алонимид, амобарбитал, бензоктамин, бутабарбитал, капурид, хлораль, клоперидон, клоретат, декскламоп, этхлорвинол, этомидат, глутетимид, галазепам, гидроксизин, меклоквалон, мелатонин, мефобарбитал, метаквалон, мидафлур, низобамат, пентабарбитал, фенбарбитал, пропофол, ролетамид, триклофос, секобарбитал, залеплон, золпидем, его эквиваленты, фармацевтически активные изомеры (один или множество) и/или метаболиты (один или множество) и т. п.;

(xiv) Стабилизаторы настроения, такие как, например, карбамазепин, дивалпрокс, габапентин, ламотриджин, литий, оланзапин, кветиапин, вальпроат, вальпроевая кислота, верапамил, его эквиваленты, фармацевтически активные изомеры (один или множество) и/или метаболиты (один или множество) и т. п.;

(xv) Лиганды 5HT<sub>1B</sub>, такие как, например, соединения, раскрытые в WO 99/05134, WO 02/08212 и т. п.;

(xvi) Агонист mGluR<sub>2</sub>;

(xvii) Агонисты альфа-7-никотина, такие как, например, соединения, раскрытые в WO 96/006098, WO 97/030998, WO 99/003859, WO 00/042044, WO 01/029034, WO 01/60821, WO 01/36417, WO 02/096912, WO 03/087102, WO 03/087103, WO 03/087104, WO 2004/016617, WO 2004/016616 и WO 2004/019947;

(xviii) Ингибиторы хемокинового рецептора CCR1; и

(xix) Дельта-опиоидные агонисты, такие как, например, соединения, раскрытые в WO 97/23466 и WO 02/094794 и т. п.

[000159] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат согласно настоящему раскрытию можно использовать в комбинации с другими лекарственными средствами, используемыми для предупреждения или лечения атаксических нарушений. Неограничивающие примеры лекарственных средств для предупреждения или лечения атаксических нарушений включают D-серин, этиловый эфир D-серина, D-циклосерин, амантазин или амантазингидрохлорид ("симметрел"), буспирон ("буспар"), ацетазоламид ("диамокс"), топирамат ("топамакс"), дивалпрокс-натрий ("депакоте"), L-допа ("синемет"), пропранолол ("индерал"), примидон ("мисолин"), клоназепам ("клонопин"), леветирацетам ("кеппра"), карбамазепин ("тегретол"), габапентин ("нейронтин"), баклофен ("лиоресал"), ондансетрон ("зофран"), тизанидин ("занафлекс") и прамипексол ("мирапекс").

[000160] Если пероральный твердый препарат согласно настоящему раскрытию используют в комбинации с комбинированным лекарственным средством, пероральный твердый препарат и комбинированное лекарственное средство можно вводить одновременно или в разное время, в одном препарате или в разных препаратах.

[000161] В некоторых вариантах осуществления пероральный твердый препарат согласно настоящему раскрытию и комбинированное лекарственное средство можно вводить млекопитающему в виде отдельных препаратов или в виде одного препарата, содержащего пероральный твердый препарат и комбинированное лекарственное средство.

[000162] Вводимое количество комбинированного лекарственного средства можно выбрать на основании клинически используемой дозы комбинированного лекарственного средства. Кроме того, соотношение смешивания перорального твердого препарата согласно настоящему раскрытию и комбинированного лекарственного средства можно выбрать на основании мишени введения (т. е. млекопитающего), пути введения, заболевания, симптома, комбинации и т. п. Например, если млекопитающим является человек, можно использовать от 0,01 до 100 мас.част. комбинированного лекарственного средства в пересчете на 1 мас.част. перорального твердого препарата.

[000163] В некоторых вариантах осуществления усиленные клинические эффекты можно обеспечить при проведении комбинированной терапии (т. е. перорального твердого препарата, раскрытого в настоящем изобретении, и комбинированного лекарственного средства), такие как: (1) эффект усиления действия ингибитора DAAO или комбинированного лекарственного средства (т. е. синергический эффект); (2) эффект

уменьшения вводимого количества ингибитора ДААО или комбинированного лекарственного средства (т. е. эффект уменьшения вводимого количества по сравнению с введением каждого лекарственного средства по отдельности); и/или (3) эффект уменьшения вторичного действия ингибитора ДААО или комбинированного лекарственного средства.

#### ПРИМЕРЫ

[000164] Некоторые варианты осуществления настоящего раскрытия дополнительно описаны ниже с помощью примеров, сравнительных примеров и примеров исследования. Примеры предназначены для иллюстрации и никоим образом не ограничивают объем настоящего раскрытия. Соответственно, настоящее раскрытие не ограничивается конкретными вариантами осуществления, описанными с помощью примеров, сравнительных примеров и примеров исследования в настоящем изобретении.

[000165] Продукты, соответствующие стандартам Фармакопеи Японии 17-е издание, фармацевтическим стандартам, не входящим в Фармакопею Японии, или стандартам листовок вкладышей 2003 г., использовали в качестве добавок для препаратов в последующих примерах, сравнительных примерах и примерах исследования.

#### Сравнительный пример 1

[000166] Гидроксипропилцеллюлозу (13,5 г, марка L, производства фирмы NIPPON SODA CO., LTD.) растворяли в очищенной воде (211,5 г) для получения раствора связующего. Соединение (A) (150 г), D-маннит (214,5 г, PEARLITOL 50С, производства фирмы Roquette Co.) и микрокристаллическую целлюлозу (45 г, CEOLUS PH-101, производства фирмы Asahi Kasei Corporation) гранулировали в грануляторе с псевдооживленным слоем (LAB-1, производства фирмы Powtech Co.) при опрыскивании раствором связующего и затем сушили и получали гранулированный порошок. Затем гранулированный порошок размалывали, 282,0 г полученного размолотого порошка отвешивали и натриевую соль гликолята крахмала (15,0 г, тип А, примогель (зарегистрированная торговая марка), производства фирмы DFE Pharma) и стеарат магния (производства фирмы DFE Pharma) (3,0 г, производства фирмы Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) добавляли и смешивали и получали смешанный порошок. Полученный смешанный порошок превращали в таблетки на ротационном прессе (VELA5, производства фирмы KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) и получали таблетки без покрытия массой 300 мг на таблетку и диаметром, равным 9 мм. Все полученные таблетки без покрытия помещали в аппарат Doria для нанесения покрытия (DRC-200, производства фирмы Powtech Co.) и водную дисперсию гипромеллозы, макрогола 6000, диоксида титана, красного оксида железа(III) и желтого оксида железа(III) использовали для опрыскивания

и получали 12,2 мг пленочного покрытия на таблетку и получали препарат 1 (таблетки с пленочным покрытием). Состав препарата 1 на таблетку приведен в таблице 1.

Таблица 1. Состав препарата 1 на таблетку

Компонент	Количество (мг)
Соединение (А)	100
D-маннит (PEARLITOL 50С)	143
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-101)	30
Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	9
Натриевая соль гликолята крахмала типа А	15
Стеарат магния	3
Гипромеллоза	9
Макрогол 6000	2
Диоксид титана	1
Красный оксид железа(III)	0,1
Желтый оксид железа(III)	0,1
Всего	312,2

#### Пример 1

[000167] Гидроксипропилцеллюлозу (13,5 г, марка L, производства фирмы NIPPON SODA CO., LTD.) растворяли в очищенной воде (211,5 г) для получения раствора связующего. Соединение (А) (150 г), D-маннит (192 г, PEARLITOL 50С, производства фирмы Roquette Co.) и микрокристаллическую целлюлозу (45 г, CEOLUS PH-101, производства фирмы Asahi Kasei Corporation) гранулировали в грануляторе с псевдооживленным слоем (LAB-1, производства фирмы Powrex Co.) при опрыскивании раствором связующего и затем сушили и получали гранулированный порошок. Затем гранулированный порошок размалывали, 213,6 г полученного размолотого порошка отвешивали и гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (24,0 г, марка LH-21, производства фирмы Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (содержащую 11% гидроксипропоксигрупп (масса в сухом состоянии)) и стеарат магния (2,40 г, производства фирмы Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) добавляли и смешивали и получали смешанный порошок. Полученный смешанный порошок превращали в таблетки на ротационном прессе (VELA5, производства фирмы KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) и получали таблетки без покрытия массой 300 мг на таблетку и диаметром, равным 9 мм. Все полученные

таблетки без покрытия помещали в аппарат Dogia для нанесения покрытия (DRC-200, производства фирмы Rowtex Co.) и водную дисперсию гипромеллозы, макрогола 6000, оксида титана, красного оксида железа(III) и желтого оксида железа(III) использовали для опрыскивания и получали 12,2 мг пленочного покрытия на таблетку и получали препарат 2 (таблетки с пленочным покрытием). Состав препарата 2 на таблетку приведен в таблице 2.

Таблица 2. Состав препарата 2 на таблетку

Компонент	Количество (мг)
Соединение (А)	100
D-маннит (PEARLITOL 50С)	128
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-101)	30
Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	9
Гидроксипропилцеллюлоза низкой степени замещения (LH-21)	30
Стеарат магния	3
Гипромеллоза	9
Макрогол 6000	2
Диоксид титана	1
Красный оксид железа(III)	0,1
Желтый оксид железа(III)	0,1
Всего	312,2

#### Пример 2

[000168] Препарат 3 (таблетки с пленочным покрытием), который содержал 100 мг соединения (А) на таблетку, можно получить по методике получения, аналогичной описанной в примере 1. Состав препарата 3 на таблетку приведен в таблице 3.

Таблица 3. Состав препарата 3 на таблетку

Компонент	Количество (мг)
Соединение (А)	100
D-маннит (PEARLITOL 50С)	128
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-	30

101)		
Гидроксипропилцеллюлоза (НРС-L)		9
Гидроксипропилцеллюлоза низкой степени замещения (ЛН-21)		30
Стеарат магния		3
Гипромеллоза (ТС-5R)		9
Диоксид титана		1
Красный оксид железа(III)		0,1
Желтый оксид железа(III)		0,1
<b>Всего</b>		<b>310,2</b>

### Пример 3

[000169] Соединение (А) (1 г), D-маннит (0,52 г, PEARLITOL 50С, производства фирмы Roquette Co.), микрокристаллическую целлюлозу (0,2 г, CEOLUS PH-101, производства фирмы Asahi Kasei Corporation), гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (0,1 г, марка ЛН-21, производства фирмы Shin-Etsu Chemical Industry Co., Ltd.) и гидроксипропилцеллюлозу (0,06 г, марка L, производства фирмы Nippon Soda Co., Ltd.) отвешивали и помещали в ступку. Компоненты гранулировали после добавления очищенной воды и полученный влажный порошок сушили в вакуумном сушильном шкафу (DP-33, производства фирмы Yamato Scientific Co., Ltd.) и получали гранулированный порошок. Затем гранулированный порошок размалывали и гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (0,1 г, марка ЛН-21, производства фирмы Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) и стеарат магния (0,02 г, производства фирмы Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) добавляли и смешивали с размолотым порошком и получали смешанный порошок. Полученный смешанный порошок превращали в таблетки с помощью настольного таблетующего пресса (HANDTAB-100, производства фирмы Ichihashi Seiki) при усилии прессования, равном примерно 7 кН, и получали препарат 4 (таблетки без покрытия) массой 200 мг на таблетку и диаметром, равным 9 мм. Состав препарата 4 на таблетку приведен в таблице 4.

Таблица 4. Состав препарата 4 на таблетку

Компонент	Количество (мг)
Соединение (А)	100
D-маннит (PEARLITOL 50С)	52

Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-101)	20
Гидроксипропилцеллюлоза низкой степени замещения (LH-21)	20
Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	6
Стеарат магния	2
<b>Всего</b>	<b>200</b>

#### Пример 4

[000170] Соединение (А) (165,0 г), D-маннит (85,80 г, PEARLITOL 50С, производства фирмы Roquette Co.), микрокристаллическую целлюлозу (33 г, CEOLUS PH-101, производства фирмы Asahi Kasei Corporation), гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (16,5 г, марка LH-21, производства фирмы Shin-Etsu Chemical Industry Co., Ltd.) и гидроксипропилцеллюлозу (9,9 г, марка L, производства фирмы Nippon Soda Co., Ltd.) отвешивали и помещали в гранулятор с большим сдвиговым усилием (FM-VG-01, Powtech Co.) и гранулировали путем добавления очищенной воды. Полученный влажный порошок размалывали во влажном состоянии и сушили в сушилке с псевдооживленным слоем (LAB-1, Powtech Co.) и получали гранулированный порошок. Затем гранулированный порошок размалывали, 270,7 г полученного размолотого порошка отвешивали и гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (14,4 г, марка LH-21, производства фирмы Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) и стеарат магния (2,88 г, производства фирмы Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) добавляли и смешивали и получали смешанный порошок. Полученный смешанный порошок превращали в таблетки на ротационном прессе (VELA5, производства фирмы KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) при усилии прессования, равном от 15 до 17 кН, и получали таблетки без покрытия массой 600 мг на таблетку, длиной 14 мм и шириной 8 мм. Все полученные таблетки без покрытия помещали в аппарат Dogia для нанесения покрытия (DRC-200, производства фирмы Powtech Co.) и водную дисперсию гипромеллозы (TC-5R, производства фирмы Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), диоксида титана (А-Ч, производства фирмы FREUND), красного оксида железа(III) и желтого оксида железа(III) (оба производства фирмы VENATOR PIGMENTS) использовали для опрыскивания и получали 20,4 мг пленочного покрытия на таблетку и получали препарат 5 (таблетки с пленочным покрытием). Состав препарата 5 на таблетку приведен в таблице 5.

[000171] Другие дозы (при содержании 25 мг или 100 мг соединения (А) на таблетку) также можно получить по такой же методике получения при таком же соотношении добавок за исключением D-маннита.

Таблица 5. Состав препарата 5 на таблетку

Компонент	Количество (мг)
Соединение (А)	300
D-маннит (PEARLITOL 50С)	156
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-101)	60
Гидроксипропилцеллюлоза низкой степени замещения (LH-21)	60
Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	18
Стеарат магния	6
Гипромеллоза (ТС-5R)	18
Диоксид титана	2
Красный оксид железа(III)	0,2
Желтый оксид железа(III)	0,2
Всего	620,4

#### Пример 5

[000172] Препарат 6 (таблетки с пленочным покрытием), который содержит 500 мг соединения (А) на таблетку, можно получить по методике получения, аналогичной использованной в примере 4. Состав препарата 6 на таблетку приведен в таблице 6.

Таблица 6. Состав препарата 6 на таблетку

Компонент	Количество (мг)
Соединение (А)	500
D-маннит (PEARLITOL 50С)	260
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-101)	100
Гидроксипропилцеллюлоза низкой степени замещения (LH-21)	100
Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	30

Стеарат магния	10
Гипромеллоза (ТС-5R)	30
Диоксид титана	3,3
Красный оксид железа(III)	0,3
Желтый оксид железа(III)	0,3
<b>Всего</b>	<b>1033,9</b>

#### Пример 6

[000173] Соединение (А) (165 г), D-маннит (85,8 г, PEARLITOL 50С, производства фирмы Roquette Co.), микрокристаллическую целлюлозу (33 г, CEOLUS PH-101, производства фирмы Asahi Kasei Corporation), гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (16,5 г, марка LH-21, производства фирмы Shin-Etsu Chemical Industry Co., Ltd.) и гидроксипропилцеллюлозу (9,9 г, марка L, производства фирмы Nippon Soda Co., Ltd.) отвешивали и помещали в гранулятор с большим сдвиговым усилием (FM-VG-01, Powrex Co.) и затем гранулировали путем добавления очищенной воды. Полученный влажный порошок размалывали во влажном состоянии и сушили в сушилке с псевдооживленным слоем (LAB-1, Powrex Co.) и получали гранулированный порошок. Затем гранулированный порошок размалывали, 263,2 г полученного размолотого порошка отвешивали и гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (14 г, марка LH-21, производства фирмы Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) и стеарат магния (2,8 г, производства фирмы Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) добавляли и смешивали и получали смешанный порошок. Полученный смешанный порошок превращали в таблетки на ротационном прессе (VELA5, производства фирмы KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) при усилнии прессования, равном 25 кН, и получали таблетки без покрытия массой 1000 мг на таблетку, длиной 17,5 мм и шириной 9,5 мм. Все полученные таблетки без покрытия помещали в барабанный аппарат для нанесения покрытия (HICOATER HC-LABO-20, производства фирмы FREUND Corporation) и водную дисперсию гипромеллозы (ТС-5R, производства фирмы Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), диоксида титана (А-Ч, производства фирмы FREUND), красного оксида железа(III) и желтого оксида железа(III) (оба производства фирмы VENATOR PIGMENTS) использовали для опрыскивания и получали 33,9 мг пленочного покрытия на таблетку и получали препарат 7 (таблетки с пленочным покрытием). Состав препарата 7 на таблетку приведен в таблице 7.

Таблица 7. Состав препарата 7 на таблетку

Компонент	Количество (мг)
Соединение (А)	500
D-маннит (PEARLITOL 50С)	260
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-101)	100
Гидроксипропилцеллюлоза низкой степени замещения (LH-21)	100
Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	30
Стеарат магния	10
Гипромеллоза (ТС-5R)	30
Диоксид титана	3,3
Красный оксид железа(III)	0,3
Желтый оксид железа(III)	0,3
Всего	1033,9

#### Пример 7

[000174] Соединение (А) (195 г), D-маннит (53,98 г, PEARLITOL 50С, производства фирмы Roquette Co.), микрокристаллическую целлюлозу (32,76 г, CEOLUS PH-101, производства фирмы Asahi Kasei Corporation), гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (16,38 г, марка LH-21, производства фирмы Shin-Etsu Chemical Industry Co., Ltd.) и гидроксипропилцеллюлозу (9,828 г, марка L, производства фирмы Nippon Soda Co., Ltd.) отвешивали и помещали в гранулятор с большим сдвиговым усилием (FM-VG-01, Powrex Co.) и гранулировали путем добавления очищенной воды. Полученный влажный порошок размалывали во влажном состоянии и сушили в сушилке с псевдооживленным слоем (LAB-1, Powrex Co.) и получали гранулированный порошок. Затем гранулированный порошок размалывали, 268,5 г полученного размолотого порошка отвешивали и гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (14,28 г, марка LH-21, производства фирмы Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) и стеарат магния (2,856 г, производства фирмы Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) добавляли и смешивали и получали смешанный порошок. Полученный смешанный порошок превращали в таблетки на ротационном прессе (VELA5, производства фирмы KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) при усилении прессования, равном 20 кН, и получали таблетки без покрытия массой 840 мг на таблетку, длиной 16 мм и шириной 9 мм. Все полученные таблетки без покрытия помещали в барабанный аппарат для нанесения покрытия (HICOATER HC-LABO-20, производства фирмы FREUND Corporation) и водную дисперсию гипромеллозы (ТС-5R,

производства фирмы Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), диоксида титана (А-Ч, производства фирмы FREUND), красного оксида железа(III) и желтого оксида железа(III) (оба производства фирмы VENATOR PIGMENTS) использовали для опрыскивания и получали 28,6 мг пленочного покрытия на таблетку и получали препарат 8 (таблетки с пленочным покрытием). Состав препарата 8 на таблетку приведен в таблице 8.

Таблица 8. Состав препарата 8 на таблетку

Компонент	Количество (мг)
Соединение (А)	500
D-маннит (PEARLITOL 50С)	138,4
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-101)	84
Гидроксипропилцеллюлоза низкой степени замещения (LH-21)	84
Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	25,2
Стеарат магния	8,4
Гипромеллоза (ТС-5R)	25,2
Диоксид титана	2,8
Красный оксид железа(III)	0,3
Желтый оксид железа(III)	0,3
Всего	868,6

#### Пример 8

[000175] Гидроксипропилцеллюлозу (810 г, марка L, производства фирмы NIPPON SODA CO., LTD.) растворяли в очищенной воде (12690 г) для получения раствора связующего. Соединение (А) (900 г), D-маннит (19620 г, PEARLITOL 50С, производства фирмы Roquette Co.) и микрокристаллическую целлюлозу (2700 г, CEOLUS PH-101, производства фирмы Asahi Kasei Corporation) гранулировали в грануляторе с псевдооживленным слоем (FD-WGS-30, производства фирмы Rowtex Co.) при опрыскивании раствором связующего и затем сушили и получали гранулированный порошок. Готовили 2 партии гранулированного порошка. Затем гранулированный порошок размалывали. 44060 г полученного размолотого порошка отвешивали и гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (4950 г, марка LH-21, производства фирмы Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (содержащую 11% гидроксипропоксигрупп (масса в сухом состоянии)) и стеарат магния (495 г, производства фирмы Taihei Chemical Industrial

Co., Ltd.) добавляли и смешивали и получали смешанный порошок. Полученный смешанный порошок превращали в таблетки на ротационном прессе (AQUARIUS 08242L2JI, производства фирмы KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) и получали таблетки без покрытия массой 300 мг на таблетку и диаметром, равным 9 мм. 40500 г полученных таблеток без покрытия помещали в аппарат Dotia для нанесения покрытия (DRC-900S, производства фирмы Powtech Co.) и водную дисперсию гипромеллозы, макрогола 6000, оксида титана, красного оксида железа(III) и желтого оксида железа(III) использовали для опрыскивания и получали 12,2 мг пленочного покрытия на таблетку и получали препарат 9 (таблетки с пленочным покрытием). Состав препарата 9 на таблетку приведен в таблице 9.

Таблица 9. Состав препарата 9 на таблетку

Компонент	Количество (мг)
Соединение (А)	10
D-маннит (PEARLITOL 50С)	218
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-101)	30
Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	9
Гидроксипропилцеллюлоза низкой степени замещения (LH-21)	30
Стеарат магния	3
Гипромеллоза (ТС-5R)	9
Диоксид титана	1
Красный оксид железа(III)	0,1
Желтый оксид железа(III)	0,1
Всего	310,2

#### Пример 9

[000176] Гидроксипропилцеллюлозу (810 г, марка L, производства фирмы NIPPON SODA CO., LTD.) растворяли в очищенной воде (12690 г) для получения раствора связующего. Соединение (А) (2250 г), D-маннит (18270 г, PEARLITOL 50С, производства фирмы Roquette Co.) и микрокристаллическую целлюлозу (2700 г, CEOLUS PH-101, производства фирмы Asahi Kasei Corporation) гранулировали в грануляторе с псевдооживленным слоем (FD-WGS-30, производства фирмы Powtech Co.) при опрыскивании раствором связующего и затем сушили и получали гранулированный порошок. Готовили 2 партии гранулированного порошка. Затем гранулированный

порошок размалывали. 44060 г полученного размолотого порошка отвешивали и гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (4950 г, марка LH-21, производства фирмы Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (содержащую 11% гидроксипропоксигрупп (масса в сухом состоянии)) и стеарат магния (495 г, производства фирмы Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) добавляли и смешивали и получали смешанный порошок. Полученный смешанный порошок превращали в таблетки на ротационном прессе (AQUARIUS 08242L2JI, производства фирмы KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) и получали таблетки без покрытия массой 300 мг на таблетку и диаметром, равным 9 мм. 40500 г полученных таблеток без покрытия помещали в аппарат Doria для нанесения покрытия (DRC-900S, производства фирмы Rowtex Co.) и водную дисперсию гипромеллозы, макрогола 6000, оксида титана, красного оксида железа(III) и желтого оксида железа(III) использовали для опрыскивания и получали 12,2 мг пленочного покрытия на таблетку и получали препарат 10 (таблетки с пленочным покрытием). Состав препарата 10 на таблетку приведен в таблице 10.

Таблица 10. Состав препарата 10 на таблетку

Компонент	Количество (мг)
Соединение (А)	25
D-маннит (PEARLITOL 50C)	203
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-101)	30
Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	9
Гидроксипропилцеллюлоза низкой степени замещения (LH-21)	30
Стеарат магния	3
Гипромеллоза (ТС-5R)	9
Диоксид титана	1
Красный оксид железа(III)	0,1
Желтый оксид железа(III)	0,1
Всего	310,2

#### Пример 10

[000177] Препараты 11-13 можно получить по методикам получения, аналогичным описанным выше. Составы препаратов 11-13 (в пересчете на таблетку) приведены в таблицах 11-13 соответственно.

Таблица 11. Состав препарата 11 на таблетку

Компонент		Количество (мг)
Ядро таблетки	Соединение (А)	250
	D-маннит (PEARLITOL 50C)	206
	Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-101)	60
	Гидроксипропилцеллюлоза низкой степени замещения (LH-21)	60
	Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	18
	Стеарат магния	6
Материал покрытия	Гипромеллоза (ТС-5R)	8,6
	Диоксид титана	3,3
	Гидроксипропилцеллюлоза	8,6
Всего		620,5

Таблица 12. Состав препарата 12 на таблетку

Компонент		Количество (мг)
Ядро таблетки	Соединение (А)	125
	D-маннит (PEARLITOL 50C)	331
	Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-101)	60
	Гидроксипропилцеллюлоза низкой степени замещения (LH-21)	60
	Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	18
	Стеарат магния	6
Материал покрытия	Гипромеллоза (ТС-5R)	8,6
	Диоксид титана	3,3
	Гидроксипропилцеллюлоза	8,6
Всего		620,5

Таблица 13. Состав препарата 13 на таблетку

Компонент	Количество (мг)
Compound (A)	50
D-маннит (PEARLITOL 50C)	178
Микрокристаллическая целлюлоза (CEOLUS PH-101)	30
Гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L)	9
Гидроксипропилцеллюлоза низкой степени замещения (LH-21)	30
Стеарат магния	3
Гипромеллоза (TC-5R)	9
Диоксид титана	1
Красный оксид железа(III)	0,1
Желтый оксид железа(III)	0,1
<b>Всего</b>	<b>310,2</b>

Пример исследования 1: Сопоставление растворения препаратов, полученных в сравнительном примере 1 и примере 1

[000178] Характеристики растворения препаратов, полученных в сравнительном примере 1 и примере 1, сопоставляли с применением устройства для изучения растворения (выпускает фирма Toyama Sangyo Co., Ltd.). Характеристики растворения сопоставляли для несостаренных препаратов и препараты помещали в стеклянный флакон без крышки и хранили в течение 2 недель при температуре, равной 40°C, и относительной влажности, равной 90%. В соответствии с методикой исследования растворения (методика с применением лопастной мешалки), описанной в Фармакопее Японии, исследование проводили при 50 об/мин с применением 900 мл 0,05 моль/л фосфатного буфера (pH 6,8), содержащего 0,1% додецилсульфата натрия (SDS) в качестве исследуемого раствора. Исследуемый раствор отбирали через 5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин и 60 мин после начала исследования и степень растворения соединения (A) определяли с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа (выпускает фирма Waters Corporation). Результаты приведены в таблице 14. Значения в таблице показывают среднее значение степеней растворения 6 таблеток с пленочным покрытием.

Таблица 14.

Время	Сравнительный пример 1		Пример 1	
	Несостаренный	Продукт	Несостаренный	Продукт хранили

отбора пробы		хранили при 40°C/90% RH в течение 2 недель		при 40°C/90% RH в течение 2 недель
5 мин	30%	19%	35%	45%
10 мин	70%	38%	84%	72%
15 мин	85%	48%	93%	83%
20 мин	91%	56%	96%	88%
30 мин	95%	69%	96%	92%
45 мин	96%	78%	98%	95%
60 мин	96%	84%	97%	96%

[000179] Начальные степени растворения препаратов, полученных в сравнительном примере 1 и примере 1, были близкими и равными 95% за 30 мин и 96% за 60 мин для препарата сравнительного примера 1 и 96% за 30 мин и 97% за 60 мин для препарата примера 1. Однако задержка растворения была подтверждена после хранения для препарата сравнительного примера 1, степень растворения продуктов, хранившихся в течение 2 недель при температуре, равной 40°C, и относительной влажности, равной 90%, составляла 69% за 30 мин и 84% за 60 мин для препарата сравнительного примера 1 и 92% за 30 мин и 96% за 60 мин для препарата примера 1. Кроме того, было установлено, что для препарата согласно настоящему раскрытию, содержащего L-НРС, 92% соединения (А) растворялось не позже, чем за 30 мин и препарат обладал улучшенной стабильностью растворения после хранения.

Пример исследования 2: Определение растворения препарата, полученного в примере 4

[000180] Характеристики растворения препарата 5, полученного в примере 4 определяли с применением устройства для изучения растворения (выпускает фирма Toyama Sangyo Co., Ltd.) для несостаренных образцов и образцы помещали в стеклянный флакон без крышки и хранили в течение 2 недель при температуре, равной 40°C, и относительной влажности, равной 90%. В соответствии с методикой исследования растворения (методика с применением лопастной мешалки), описанной в Фармакопее Японии, исследование проводили при 50 об/мин с применением 900 мл 0,05 моль/л фосфатного буфера (рН 6,8) в качестве исследуемого раствора. Исследуемый раствор отбирали через 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин и 60 мин после начала исследования и степень растворения соединения (А) определяли с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа (выпускает фирма Waters Corporation). Результаты приведены в таблице 15. Значения в

таблице показывают среднее значение степеней растворения 3 таблеток с пленочным покрытием.

Таблица 15.

Время отбора пробы	Пример 4	
	Начало	Продукт хранили при 40°C/90% RH в течение 2 недель
5 мин	6%	18%
10 мин	45%	52%
15 мин	73%	64%
30 мин	90%	78%
45 мин	96%	85%
60 мин	99%	90%

[000181] Таким образом, 78% соединения (А) растворяется не позже, чем за 30 мин для препарата, полученного в примере 4, который содержит L-НПС, что указывает на превосходную стабильность растворения после хранения.

Пример исследования 3: Сопоставление растворения препаратов, полученных в примере 6 и примере 7

[000182] Характеристики растворения препаратов, полученных в примере 6 и примере 7, определяли с применением устройства для изучения растворения VK7010 (выпускает фирма Agilent) для несостаренных образцов и образцы помещали в стеклянный флакон без крышки и хранили в течение 2 недель при температуре, равной 40°C, и относительной влажности, равной 90%. В соответствии с методикой исследования растворения (методика с применением лопастной мешалки), описанной в Фармакопее Японии, исследование проводили при 50 об/мин с применением 900 мл 0,05 моль/л фосфатного буфера (pH 6,8), содержащего 0,2% цетилтриметиламмонийбромида (СТАВ) в качестве исследуемого раствора. Степень растворения соединения (А) определяли через 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин и 60 мин после начала исследования. Значения в таблице 16 показывают среднее значение степеней растворения 3 таблеток с пленочным покрытием.

Таблица 16.

	Пример 6 (препарат 7)	Пример 7 (препарат 8)
--	-----------------------	-----------------------

Время отбора пробы	Начало	Продукт хранили при 40°C/90% RH в течение 2 недель	Начало	Продукт хранили при 40°C/90% RH в течение 2 недель
5 мин	0%	3%	0%	1%
10 мин	16%	27%	17%	15%
15 мин	39%	49%	42%	34%
30 мин	89%	83%	87%	76%
45 мин	97%	92%	94%	86%
60 мин	99%	96%	96%	90%

[000183] Таким образом, 83% соединения (A) в препарате 7 растворяется не позже, чем за 30 мин и 76% соединения (A) в препарате 8 растворяется не позже, чем за 30 мин, и это показывает, что оба препарата обладают превосходной стабильностью растворения после хранения.

[000184] Формула изобретения или описание, которые включают "или" или "и/или" между по меньшей мере двумя из групп считаются удовлетворительными, если одна, более, чем одна, или несколько групп элементов содержатся, используются или другим образом относятся к данному продукту или способу, если не указано иное или иное не очевидно из контекста. Настоящее раскрытие включает варианты осуществления, в которых только один элемент группы содержится, используется или другим образом относится к данному продукту или способу.

[000185] Кроме того, настоящее раскрытие включает все варианты, комбинации и перестановки, в которых по меньшей мере одно ограничение, элемент, часть или описательный термин по меньшей мере одного из приведенных пунктов формулы изобретения введено в другой пункт формулы. Например, любой пункт формулы изобретения, который зависит от другого пункта формулы, можно изменить путем включения по меньшей мере одного ограничения, имеющегося в любом другом пункте формулы, который зависит от одного и того же основного пункта формулы изобретения. Если элементы приведены в виде перечней, таких как, например, в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также раскрыта и любой(ые) элемент(ы) можно удалить из группы. Следует понимать, что в общем случае, когда настоящее раскрытие или объекты настоящего раскрытия указаны как содержащие конкретные элементы и/или признаки, варианты осуществления настоящего раскрытия или объекты настоящего раскрытия состоят или в основном состоят из таких элементов и/или признаков. Для

простоты эти варианты осуществления особо не приведены дословно. Если указаны диапазоны (такие как, например, от [X] до [Y]), конечные точки (такие как, например, [X] и [Y] в выражении "от [X] до [Y]") включены, если не указано иное. Кроме того, если не указано иное или иное не очевидно из контекста и понятно среднему специалисту в данной области техники, значения, которые приведены в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или входить в поддиапазон в указанных диапазонах в других вариантах осуществления настоящего изобретения с точностью до одной десятой единицы нижнего предела диапазона, если из контекста явно не следует иное.

[000186] Средние специалисты в данной области техники поймут или будут способны установить с использованием не более, чем стандартных экспериментов многие эквиваленты конкретных описанных вариантов осуществления настоящего раскрытия. Подразумевается, что такие эквиваленты подпадают под объем следующей формулы изобретения.

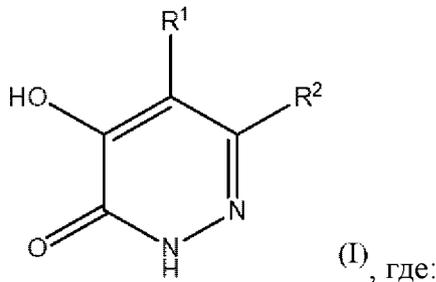
**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Пероральный твердый препарат, содержащий ингибитор оксидазы D-аминокислоты (DAAO), гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения (L-НРС) и добавку, где ингибитором DAAO является производное пиридазинона.

2. Пероральный твердый препарат по п. 1, где пероральным твердым препаратом является таблетка.

3. Пероральный твердый препарат по п. 1 или 2, где добавка выбрана из группы, включающей наполнители, связующие, разрыхлители, смазывающие вещества и комбинации любых из указанных выше.

4. Пероральный твердый препарат по любому из п.п. 1-3, где ингибитор DAAO выбран из числа соединений формулы (I):



$R^1$  означает водород, фтор или трифторметил;

$R^2$  выбран из числа групп  $-XYR^3$ ;

X и Y независимо выбраны из группы, включающей связь, кислород,  $-C(O)$ , группы  $-S(O)_n$ , группы  $-C(O)NR^4$ , группы  $-S(O)_2NR^4$ , группы -



$NR^4$ ,

и группы  $-CR^4R^5$ , где:

X и Y оба не означают связь; и

если ни X, ни Y не означают связь, то по меньшей мере один из X и Y выбран из числа групп  $-CR^4R^5$ ;

n равно 0, 1 или 2;

каждый  $R^4$  независимо выбран из группы, включающей водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы и  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкильные группы;

каждый  $R^5$  независимо выбран из группы, включающей водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкильные группы и  $=CH-$ ;

$R^3$  выбран из группы, включающей насыщенные или ненасыщенные карбоциклические или гетероциклические кольцевые системы, содержащие от 3 до 10 элементов, где кольцевая система необязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галогенидные группы, гидроксигруппу, цианогруппу, оксогруппу,  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы,  $C_2$ - $C_6$ -алкенильные группы,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ -гидроксиалкильные группы,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигруппы,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкоксигруппы,  $C_1$ - $C_6$ -алкилтиогруппы,  $C_1$ - $C_6$ -алкилсульфинильные группы,  $C_1$ - $C_6$ -алкилсульфонильные группы,  $C_1$ - $C_6$ -алкилкарбонильные группы,  $C_1$ - $C_6$ -алкилкарбонилксигруппы,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксикарбонильные группы, аминогруппу, группы - $CON(R^6)_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкиламиногруппы, ди- $(C_1$ - $C_6$ -алкил)аминогруппы,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильные группы,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкилоксигруппы,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкилметильные группы, группы  $-[O]_p-(CH_2)_q-O-R^7$ , и насыщенные или ненасыщенные гетероциклические кольца, содержащие от 4 до 6 элементов, необязательно замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей  $C_1$ - $C_4$ -алкильные группы и  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигруппы;

каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, включающей водород и  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы;

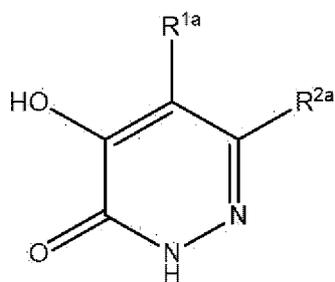
$p$  равно 0 или 1;

$q$  равно 1, 2, 3 или 4; и

$R^7$  выбран из числа  $C_1$ - $C_6$ -алкильных групп, и их фармацевтически приемлемых солей.

5. Пероральный твердый препарат по любому из п.п. 1-4, где ингибитор DAAO выбран из группы, включающей 4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он и его фармацевтически приемлемые соли.

6. Пероральный твердый препарат по любому из п.п. 1-3, где ингибитор DAAO выбран из числа соединений формулы (I)-а:



$R^{1a}$  означает водород, фтор или трифторметил;

$R^{2a}$  выбран из группы, включающей  $C_2$ - $C_8$ -алкильные группы,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкильные группы и тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, или  $R^{2a}$  выбран из числа групп  $-NR^{3a}R^{4a}$ ;

$R^{3a}$  и  $R^{4a}$  независимо выбраны из группы, включающей водород и  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы, или  $R^{3a}$  и  $R^{4a}$  вместе со связанным с ними атомом азота образуют насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащие от 4 до 8 элементов, и каждая алкильная группа или гетероциклическое кольцо необязательно может быть замещено по меньшей мере одним заместителем; и необязательные заместители  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  и  $R^{4a}$  независимо выбраны из группы, включающей галогенидные группы, гидроксигруппу, цианогруппу, карбоксигруппу,  $C_1$ - $C_6$ -алкильные группы, дифторметил, трифторметил,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигруппы, дифторметоксигруппу и трифторметоксигруппу, при условии, что соединение не представляет собой:

2,3-дигидро-4-гидрокси-6-морфолинопиридазин-3-он, или  
6-амино-4-гидроксипиридазинон,  
и их фармацевтически приемлемых солей.

7. Пероральный твердый препарат по любому из п.п. 1-6, где пероральный твердый препарат содержит от 10 мг до 1000 мг ингибитора DAAO в единице препарата.

8. Пероральный твердый препарат по любому из п.п. 1-7, где используют один тип L-НРС.

9. Пероральный твердый препарат по любому из п.п. 1-7, где используют два или большее количество типов L-НРС.

10. Пероральный твердый препарат по любому из п.п. 1-9, где содержание L-НРС составляет от 1% до 20 мас. %.

11. Пероральный твердый препарат, содержащий:  
от 3% до 60 мас. % 4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-она;  
от 3% до 15 мас. % L-НРС;  
от 15% до 85 мас. % наполнителя;  
от 1% до 10 мас. % связующего; и  
от 0,2% до 3 мас. % смазывающего вещества.

12. Пероральный твердый препарат по любому из п.п. 3-11, где наполнитель выбран из группы, включающей маннит, микрокристаллическую целлюлозу, крахмалы и комбинации любых из указанных выше.

13. Пероральный твердый препарат по любому из п.п. 3-12, где наполнителем является маннит и микрокристаллическая целлюлоза.

14. Пероральный твердый препарат по любому из п.п. 3-12, где связующим является гидроксипропилцеллюлоза.

15. Пероральный твердый препарат по любому из п.п. 3-14, где смазывающим веществом является стеарат магния.

16. Пероральный твердый препарат по любому из п.п. 1-15, где L-НПС содержит от 5,0% до 16,0% гидроксипропоксигруппы в пересчете на массу в сухом состоянии.

17. Пероральный твердый препарат по любому из п.п. 1-16, где L-НПС представляет собой L-НПС LH-21.

18. Пероральный твердый препарат, содержащий:  
от 3% до 60 мас.% 4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-она;  
от 3% до 15 мас.% L-НПС;  
от 10% до 75 мас.% маннита;  
от 5% до 15 мас.% микрокристаллической целлюлозы;  
от 1% до 10 мас.% гидроксипропилцеллюлозы; и  
от 0,2% до 3 мас.% стеарата магния.

19. Пероральный твердый препарат по любому из п.п. 1-18, дополнительно содержит пленочное покрытие.

20. Пероральный твердый препарат по п. 19, где пленочное покрытие содержит агент для нанесения покрытия и добавку для покрытия.

21. Пероральный твердый препарат по п. 19, где пленочное покрытие содержит агент для нанесения покрытия и светозащитный агент.

22. Пероральный твердый препарат по п. 19, где пленочное покрытие содержит агент для нанесения покрытия, светозащитный агент и краситель.

23. Пероральный твердый препарат по п. 19, где пленочное покрытие содержит гидроксипропилметилцеллюлозу, диоксид титана и гидроксипропилцеллюлозу.

24. Пероральный твердый препарат по любому из п.п. 1-23, где 70% или более ингибитора DAAO растворяется не позже, чем за 30 мин при проведении первого исследования растворения с использованием первой методики с применением лопастной мешалки.

25. Пероральный твердый препарат по п. 24, где первая методика с применением лопастной мешалки включает перемешивание при 75 об/мин с применением 900 мл 0,05 моль/л фосфатного буферного раствора (pH 6,8), содержащего 0,05% цетилтриметиламмонийбромида (СТАВ).

26. Пероральный твердый препарат по любому из п.п. 1-25, где 70% или более ингибитора DAAO растворяется не позже, чем за 30 мин при проведении второго исследования растворения при использовании второй методики с применением лопастной мешалки, где ингибитор DAAO хранили в течение 2 недель при 40°C/90% относительной влажности до проведения второго исследования растворения.

27. Пероральный твердый препарат по п. 26, где вторая методика с применением лопастной мешалки включает перемешивание при 50 об/мин с применением 900 мл 0,05 моль/л фосфатного буферного раствора (рН 6,8), содержащего 0,1% додецилсульфата натрия (SDS).

28. Способ получения перорального твердого препарата по любому из п.п. 1-27, включающий:

смешивание ингибитора оксидазы D-аминокислоты и добавки с получением смеси;

гранулирование смеси с получением по меньшей мере одной гранулы;

смешивание по меньшей мере одной гранулы и L-НПС с получением по меньшей мере одной смешанной гранулы; и

прессование по меньшей мере одной смешанной гранулы

29. Способ по п. 28, где смешивание ингибитора оксидазы D-аминокислоты и добавки дополнительно включает смешивание L-НПС с ингибитором оксидазы D-аминокислоты и добавкой.

30. Способ предупреждения или лечения заболевания, предупреждаемого или поддающегося лечению ингибитором оксидазы D-аминокислоты, включающий введение перорального твердого препарата по любому из п.п. 1-27 нуждающемуся в нем млекопитающему.

31. Способ по п. 30, где заболевание, предупреждаемое или поддающееся лечению ингибитором оксидазы D-аминокислоты, выбрано из группы, включающей шизофрению и другие психические расстройства, слабоумие и другие нарушения познавательной способности, тревожное нарушение, расстройства настроения, нарушения сна, нарушения, обычно впервые диагностирующиеся в раннем детстве, детстве или юношестве, боль, нейродегенеративные нарушения и атаксические нарушения.